

SYNTHESE VON 3-OXACHOLESTANEN

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie
vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von
Rudolf Beat Sandmeier
von Basel

Basel 1973

SYNTHESE VON 3-OXACHOLESTANEN

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie
vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von
Rudolf Beat Sandmeier
von Basel

Basel 1973

Genehmigt von der Philosophisch-
Naturwissenschaftlichen Fakultät
auf Antrag der

Herren Professoren Dr. Ch. Tamm
Dr. C. A. Grob

Basel, den 16. Januar 1973

M. Eichler

Prof. Dr. M. Eichler

Dekan



Die vorliegende Arbeit wurde in den
Laboratorien des Instituts für
Organische Chemie der Universität
Basel unter der Leitung von
Herrn Professor Dr. Ch. Tamm
ausgeführt.

Meinem Lehrer, Herrn Professor Tamm,
danke ich herzlich für das rege
Interesse an der vorliegenden Arbeit
und seine stete Bereitschaft, bei der
Lösung chemischer wie auch persönlicher
Probleme mitzuhelfen.

Ihm wie auch meinen Kollegen bin ich
für das angenehme Arbeitsklima zu
Dank verpflichtet.

INHALTSVERZEICHNIS

I. Hauptteil

Seite

1. Einleitung

2. Technische Vorlesung der Physik des Lebens, Biologie, Chemie

2.1. Biologiechemie des Stoffes

2.2. Physiologie des Stoffes

2.3. Pathologie des Stoffes

2.4. Biochemie des Stoffes

2.5. Bedeutung von Stoffwechsel für die Lebensvorgänge des Stoffes

3. Fortschreibung

3.1. Fortschreibung

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

3.2. Fortschreibung

3.3. Fortschreibung des Stoffes

3.4. Fortschreibung des Stoffes

3.5. Fortschreibung des Stoffes des Stoffes

3.6. Fortschreibung des Stoffes des Stoffes

3.7. Fortschreibung des Stoffes des Stoffes

3.8. Fortschreibung des Stoffes des Stoffes

3.9. Fortschreibung des Stoffes des Stoffes

3.10. Fortschreibung des Stoffes des Stoffes

4. Fortschreibung des Stoffes

4.1. Fortschreibung des Stoffes des Stoffes

4.2. Fortschreibung des Stoffes des Stoffes

5. Fortschreibung des Stoffes

INHALTSVERZEICHNIS

A. Theoretischer Teil

	<u>Seite</u>
1. <u>Einleitung</u>	1
2. <u>Bekannte Verfahren zur Synthese von A-Ring-Steroid-lactonen</u>	4
2.1. Sechsring-Ketone als Edukte	4
2.2. Fünfring-Ketone als Edukte	10
2.3. Partialsynthesen	11
2.4. Totalsynthesen	12
2.5. Einführung von Sauerstoff in die vier Positionen von Ring A	13
3. <u>Problemstellung</u>	15
4. <u>Synthesen in der 5α-Cholestanreihe</u>	16
4.1. 2-Oxa-5 α -cholestan-3-on	16
4.2. 3-Oxa-5 α -cholestan-2-on	17
5. <u>Synthesen in der 5β-Cholestanreihe</u>	21
5.1. Konformation und Reaktivität von 5 β -Steroiden	21
5.2. Autoxydation von 5 β -Cholestan-3-on	24
5.3. Versuch zur Synthese von 5 β -Cholest-3-en-2-on	27
5.4. Synthese von 5 β -Cholestan-2,3-dion	33
5.5. Synthese von 2-Oxa-5 β -cholestan-3-on und 3-Oxa-5 β -cholestan-2-on	39
6. <u>Bemerkungen zu den NMR.- und Massenspektren</u>	44
6.1. Signale der C(18)- und C(19)-Methylgruppen im NMR.-Spektrum	44
6.2. Massenspektren von Steroidlactonen	47
7. <u>Diskussion und Ausblick</u>	50

B. Experimenteller Teil

Seite

1. <u>Allgemeines</u>	53
2. <u>Synthesen in der 5α-Cholestanreihe</u>	54
2.1. 2-Oxa-5 α -cholestan-3-on	54
2.2. 3-Oxa-5 α -cholestan-2-on	55
3. <u>Autoxydation von 5β-Cholestan-3-on</u>	56
4. <u>Versuch zur Synthese von 5β-Cholest- -3-en-2-on</u>	57
4.1. 2 α -Hydroxy-4-cholesten-3-on	57
4.2. 2 α -Hydroxy-4-cholesten-3-on-äthylen- thioketal	58
4.3. 2 α -Hydroxy-4-cholesten	59
4.4. 4-Cholesten-2-on	59
4.5. Isomerisierung von 4-Cholesten-2-on	60
5. <u>Synthese von 5β-Cholestan-2,3-dion</u>	61
5.1. 2 β -Acetoxy-5 β -cholestan-3-on	61
5.2. 2 β -Hydroxy-5 β -cholestan-3-on	62
5.3. 5 β -Cholestan-2,3-dion	62
6. <u>2-Oxa-5β-cholestan-3-on und 3-Oxa-5β- -cholestan-2-on</u>	64
C. <u>Zusammenfassung</u>	67
D. <u>Literaturverzeichnis</u>	69
E. <u>Curriculum vitae</u>	73

A. Theoretischer Teil

1. Einleitung

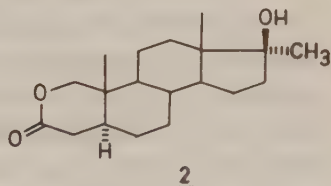
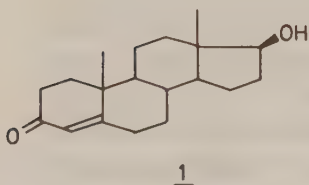
Steroidhormone haben sich in der therapeutischen Medizin bewährt, wie die Beispiele der Corticoide, Progestosterone und anabolisch wirksamer Steroide zeigen. Jedoch treten bei den natürlichen Steroiden, bedingt durch die komplexen Mechanismen der hormonalen Steuerung biochemischer Prozesse, neben der gewünschten therapeutischen Wirkung oft unerwünschte physiologische Nebeneffekte auf.

So zeigt z. B. Testosteron (1)¹⁾ neben der bekannten, die primären und sekundären männlichen Geschlechtsmerkmale steuernden, androgenen Wirkung auch einen als anabol bezeichneten Effekt, der den Proteinaufbau und so vor allem das Muskelwachstum fördert. Für die pharmazeutische Chemie stellt sich daher die Aufgabe, durch chemische Abwandlung der natürlichen Hormone Substanzen zu finden, welche nur die eine gewünschte biologische Wirkung besitzen. Klimstra [2] zeigt in einem Uebersichtsartikel, wie durch Hydroxylierung, Dehydrierung, Halogenierung und Alkylierung das Testosteron-Grundmuster verändert wurde und so Substanzen mit entweder vorwiegend androgener oder vorwiegend anaboler Wirkung gefunden wurden.

Neue Wege beschritten Kappo und Jung [3], die durch Einführung von Heteroatomen in das Steroidgrundgerüst die biologische Aktivität zu ändern versuchten. In 17 β -Hydroxy-

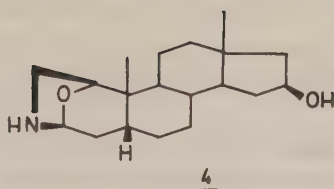
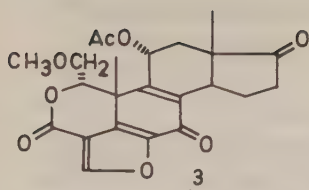
1) Mit Ausnahme der gebräuchlichen Trivialnamen wie Testosteron halten wir uns streng an die "IUPAC-IUB 1967 Revised Tentative Rules for Steroid Nomenclature" [1].

-17 α -methyl-2-oxa-5 α -androstan-3-on (2), das als Anavar^R der Firma Searle im Handel ist, fanden sie ein Therapeutikum, das etwa die dreifache anabole Wirkung, aber nur ein Viertel der androgenen Aktivität von Testosteron besitzt.

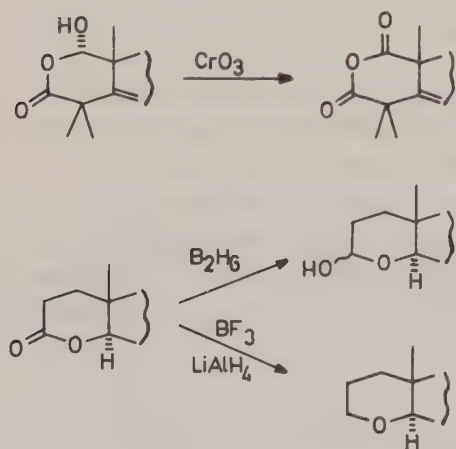


Beim Ersatz der 2-Methylengruppe durch Sauerstoff wird die Geometrie des Moleküls wenig verändert, wohl aber die chemische Reaktivität an C(3). Diese scheinbar einfache Umwandlung führt ein Keton in ein Lacton über und kann unter anderem die Aromatisierung des Rings A im Metabolismus blockieren. Dass bei dieser Umwandlung in ein Lacton die biologische Aktivität wohl verändert, nicht aber verloren ist, macht dieses Ergebnis auch für theoretische Betrachtungen über die Wirkungsweise der Steroidhormone interessant.

In der Natur wurden bis jetzt nur sehr wenige Oxasteroide gefunden. Erwähnenswert sind das antifungisch wirksame, aus Penicillium wortmanni Klocker isolierte Wortmannin (3) [4] [5], sowie das Salamandergift Samandarin (4) [6]. Als Ausgangsmaterialien zur Herstellung von Wirkstoffen sind diese Verbindungen noch nicht herangezogen worden und vermutlich auch kaum geeignet.



Diese Befunde, sowie der Umstand, dass die Einführung eines Heteroatoms bei unveränderter Ringgrösse dem synthetisch arbeitenden Chemiker interessante Probleme aufgibt, haben uns bewogen, uns näher mit Oxasteroiden, und zwar vor allem mit Lactonen zu befassen. Sowohl nach Bedeutung wie auch nach Anzahl sind Lactone die wichtigste Klasse von Oxasteroiden; denn die meisten Methoden zur Einführung von Sauerstoff in das Steroidgerüst ²⁾ führen zu Lactonen. Sie lassen sich durch Oxydation via Lactole in Anhydride [8] und durch Reduktion mit Diboran in Hemiacetale [9] [10], mit Bortrifluorätherat/Lithiumaluminiumhydrid in Äther [11] [12] überführen:



2) Vgl. L. Tökes, "The Insertion of Hetero Atoms into the Steroid Nucleus" in Djerassis "Steroid Reaction" [7].

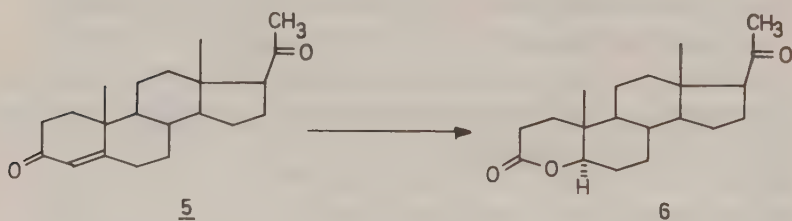
Wir wollen uns im folgenden mit den wichtigsten Methoden zur Herstellung von Lactonen beschäftigen und beschränken uns dabei auf Beispiele mit der Lactongruppierung in Ring A des Steroidgerüsts.

2. Bekannte Verfahren zur Synthese von A-Ring-Steroidlactonen

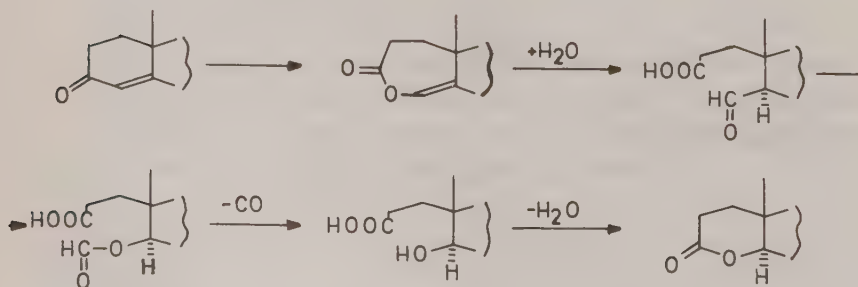
2.1. Sechsring-Ketone als Edukte

2.1.1. Kaliumpersulfat-Oxydation von Δ^4 -3-Ketonen

Salomon [13] scheint das erste Steroidlacton synthetisiert zu haben: Kaliumpersulfat-Oxydation von 4-Pregnen-3,20-dion (5) in saurem Milieu führt direkt zum 4-Oxa-5 α -pregnan-3,20-dion (6).

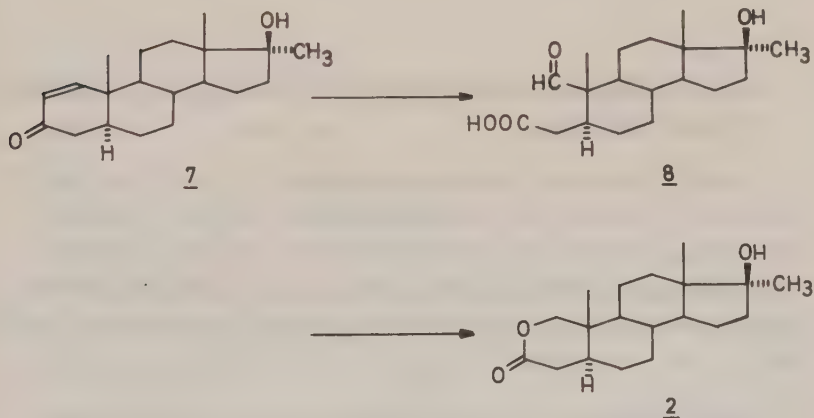


Pettit und Kasturi [9] schlagen als Mechanismus zwei aufeinanderfolgende Baeyer-Villiger-Oxydationen vor, wobei C(4) als Kohlenmonoxid verloren geht:

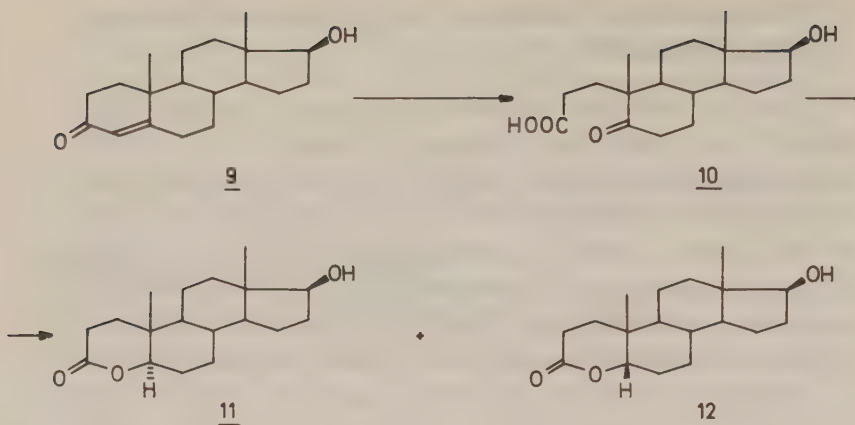


2.1.2. Ozonolyse von α,β -ungesättigten Ketonen mit anschließender Reduktion

Ozonolyse von α,β -ungesättigten Ketonen verläuft unter Verlust des α -ständigen C-Atoms, wie Young et al. [14] an 4-Hexen-3-on feststellten. Mit dieser Reaktion haben Nysted und Pappo [15] aus 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-5 α -androst-1-en-3-on (7) die 1,2-Seco-A-nor-aldehydcarbonsäure 8 hergestellt, die durch Reduktion mit Natriumborhydrid in basischem Milieu und anschließendem Ringschluss mit Säure in 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-2-oxa-5 α -androstan-3-on (2) übergeführt wurde.



Nach dem gleichen Schema haben Atwater und Ralls [16] aus 17 β -Hydroxy-4-androsten-3-on (9) die 3,5-Seco-A-norketocarbonsäure 10 hergestellt, die bei der Reduktion in ein Gemisch der beiden an C(5) epimeren Lactone 17 β -Hydroxy-4-oxa-5 α -androstan-3-on (11) und 17 β -Hydroxy-4-oxa-5 β -androstan-3-on (12) überging.



2.1.3. Oxydative Spaltung α,β -ungesättigter Ketone mit anschließender Reduktion

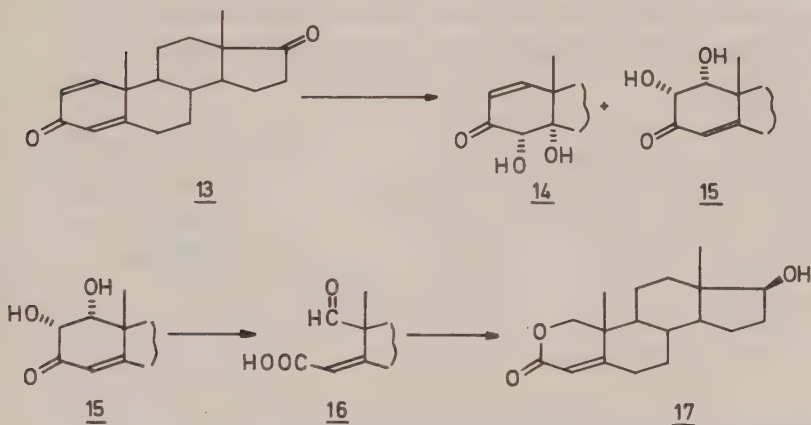
Die 1,2-Seco-A-noraldehydcarbonsäure **8** kann auch durch oxydative Spaltung des α,β -ungesättigten Ketons **7** mit Bleitetraacetat in Eisessig gewonnen werden [3]. Zum selben Ziel führt die oxydative Spaltung von **7** mit Bleitetraacetat/Osmiumtetroxid [17]. Reduktion von **8** führt in gewohnter Weise zu **2**.

2.1.4. Glykolspaltung von α,β -Dihydroxyketonen mit anschließender Reduktion

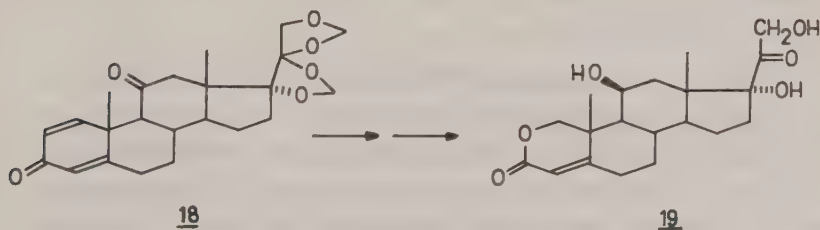
Zur Synthese der analogen 4,5-Dehydrolactone waren leider die beiden letzteren Methoden nicht verwendbar, da eine Trennung der bei der oxydativen Spaltung entstehenden isomeren Seco-nor-oxocarbonsäuren Schwierigkeiten bereitete. Pappo und Jung [3] wählten deshalb den Umweg über die Dihydroxyverbindungen:

Behandlung von 1,4-Androstadien-3,17-dion (**13**) mit Kaliumperchlorat und katalytischen Mengen Osmiumtetroxid ergab ein Gemisch von vorherrschend 4 α ,5-Dihydroxy-5 α -androst-1-en-3-on (**14**) und kleinen Mengen 1 α ,2 α -Dihydroxy-4-andro-

sten-3-on (15), das durch Kristallisation getrennt werden konnte. Glykolspaltung von 15 mit Bleitetraacetat lieferte die 1,2-Seco-A-noraldehydcarbonsäure 16, die durch Reduktion mit Natriumborhydrid in das gewünschte 17 β -Hydroxy-2-oxa-4-androsten-3-on (17) übergeführt wurde.

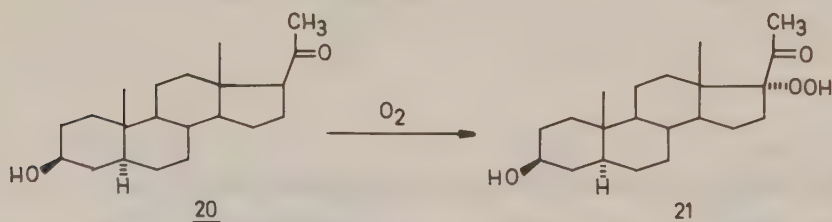


Mit Hilfe einer analogen Reaktionsfolge wurde ausgehend von 18 das biologisch interessante 11 β ,17 α ,21-Trihydroxy-2-oxa-4-pregnen-3,20-dion (19) synthetisiert [18].



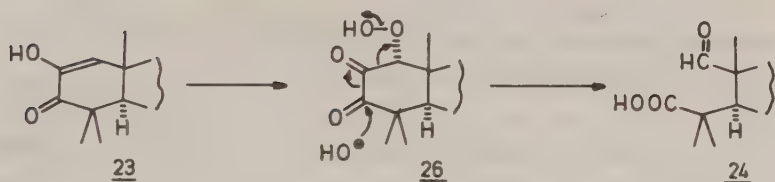
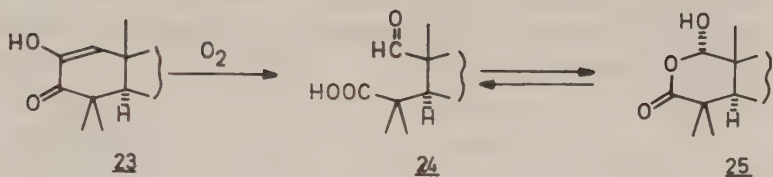
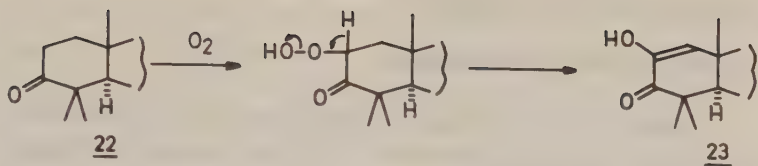
2.1.5. Autoxydation gesättigter Ketone mit anschliessender Reduktion

Ketone reagieren unter basischen Bedingungen über das Enolat mit molekularem Sauerstoff zu α -Hydroperoxyketonen. Barton et al. [19] stellten nach dieser Methode aus 3 β -Hydroxy-5 α -pregnan-20-on (20) mit Sauerstoff und Kalium-t-butoxid in t-Butanol 17 α -Hydroperoxy-3 β -hydroxy-5 α -pregnan-20-on (21) her.

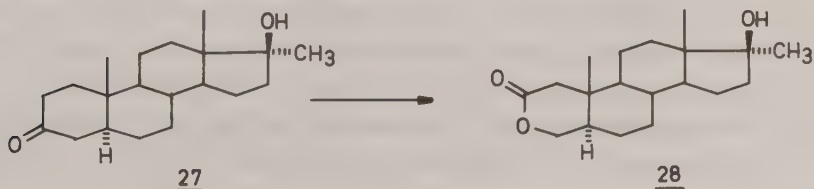


Sekundäre Hydroperoxide sind bei Raumtemperatur jedoch nicht fassbar, sondern eliminieren spontan Wasser. Das durch Autoxydation von 4,4-Dimethyl-5 α -cholestan-3-on (22) entstandene α -Hydroperoxyketon wird so zum enolisierten α -Diketon 23. Hanna und Ourisson [8] beobachteten, dass 23 bei fortgesetzter Autoxydation in die 1,2-Seco-A-noraldehydcarbonsäure 24 übergeht, die in saurem Milieu vollständig in der tautomeren Lactolform 25 vorliegt.

Weitere Untersuchungen derselben Autoren [20] über die Autoxydation cyclischer Ketone bewiesen, dass dabei C(2) als Kohlenmonoxid verloren geht. Hanna und Ourisson postulierten als Mechanismus eine Fragmentierung des durch O_2 -Addition an das intermediär gebildete α -Diketon 23 entstandene 1-Hydroperoxy-2,3-diketon 26, die durch den Angriff eines Hydroxylions ausgelöst wird.



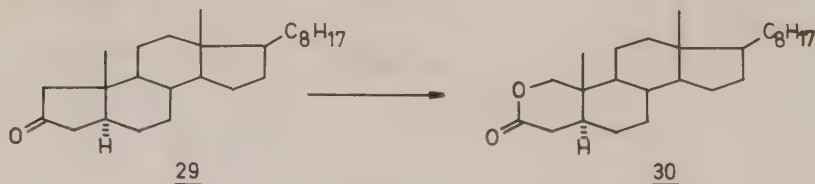
Diese Resultate verwendeten Rappo et al. [21], um aus 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-5 α -androstan-3-on (27) durch Autoxydation und anschliessende Reduktion mit Natriumborhydrid 17 β -Hydroxy-17 α -methyl-3-oxa-5 α -androstan-2-on (28) zu synthetisieren, wobei in kleinen Mengen noch das 2-Oxa-3-oxo-isomere 2 anfiel.



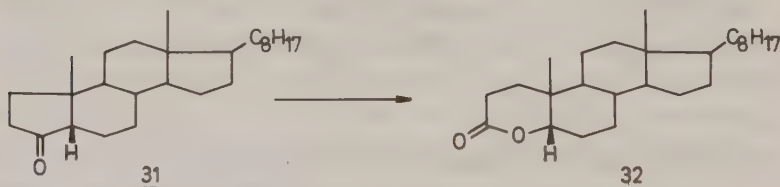
2.2. Fünfring-Ketone als Edukte

2.2.1. Baeyer-Villiger-Oxydation

Oxydation von 2-Oxo-A-norsteroiden mit Perbenzoesäure führt nach Hara [22] selektiv zu 2-Oxa-3-oxoverbindungen; ein Befund, der überrascht, ist doch die Substitution der beiden zur Umlagerung befähigten C-Atome Nr. 1 und 3 gleich. So wird, wie auch wir später zeigen werden (vgl. Kap. 4.1.), A-Nor-5 α -cholestan-2-on (29) selektiv zu 2-Oxa-5 α -cholestan-3-on (30) oxydiert.



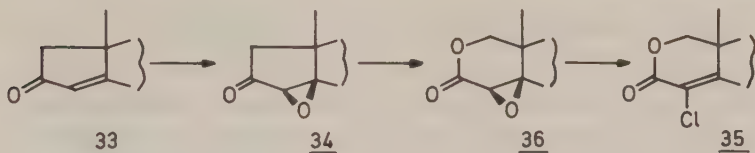
Analoge Oxydation von A-Nor-5 β -cholestan-3-on (31) führt zu 4-Oxa-5 α -cholestan-3-on (32) [23].



2.2.2. Wasserstoffperoxid-Oxydation von α,β -ungesättigten Ketonen

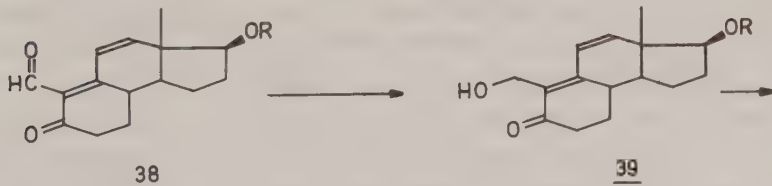
α,β -ungesättigte Ketone geben erfahrungsgemäss bei der Behandlung mit Wasserstoffperoxid in basischer Lösung α,β -Epoxyketone. Levine [24] fand jedoch nach Behandlung von 17 β -Hydroxy-A-nor-3(5)-androst-2-on (33) mit Wasserstoffperoxid/Base und folgender Acetylierung in chlorwasserstoff-

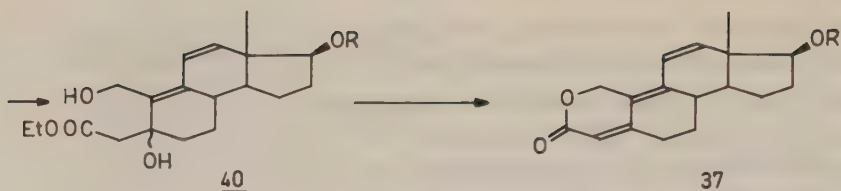
gesättigtem Eisessig statt des gewünschten Epoxyketons 33 17 β -Acetoxy-4-chlor-2-oxa-4-androsten-3-on (35). Eine genaue Abklärung der Umsetzung ergab, dass 33 wohl zuerst normal das 3 β ,5 β -Epoxid 34 bildet, dieses aber mit weiterem H₂O₂ sich in 17 β -Hydroxy-4 β ,5-epoxy-2-oxa-5 β -androstan-3-on (36) umlagert. Behandlung von 36 mit Chlorwasserstoff in Eisessig führte zum Endprodukt 35.



2.3. Partialsynthesen

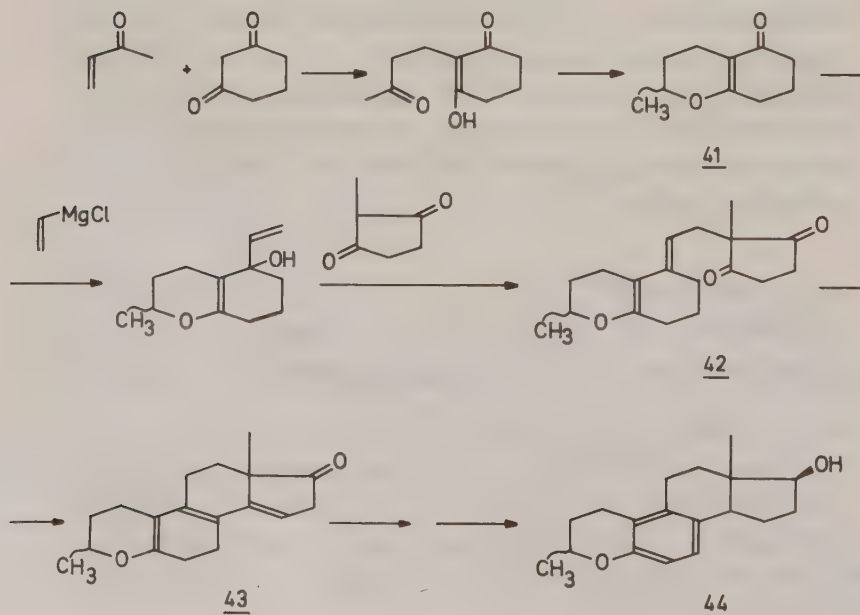
Nedelec und Torelli [25] beschrieben eine Partialsynthese verschiedener Äther des 17 β -Hydroxy-2-oxa-4,9,11-oestratrien-3-on (37). Ausgehend vom 10-Formyl-17 β -alkoxy-de-A-9,11-oestradien-5-on (38) erhielten sie durch Reduktion mit Natriumborhydrid das 10-Hydroxy-methylderivat 39; Reformatsky-Reaktion von 39 mit Zink und Bromessigester ergab 40, das durch Hydrolyse, Dehydratisierung und Ringschluss in 37 übergeführt wurde.





2.4. Totalsynthesen

Unter Verwendung bekannter Reaktionssequenzen stellten Sauer et al. [26] kürzlich ein 4-Oxaoestran her: Michael-Addition von Methylvinylketon an Cyclohexan-1,3-dion, gefolgt von einer Hydrierung ergab als wichtiges Zwischenprodukt den bicyclischen Enoläther 41. Umsetzung mit Vinylmagnesiumchlorid und anschließender Addition von 2-Methylcyclopentan-1,3-dion lieferte die Verbindung 42, die durch Behandlung mit p-Toluolsulfosäure zum tetracyclischen 43 wird. Oxydation, Reduktion und Hydrierung führten zum gewünschten 17 β -Hydroxy-3 β -methyl-4-oxa-5,7,9-oestratrien 44.



2.5. Einführung von Sauerstoff in die vier Positionen von Ring A

Wir wollen im folgenden die in Kap. 2.1. bis 2.4. genannten Methoden mit Blick auf die Einführung von Sauerstoff in die verschiedenen Stellen kurz zusammenfassen:

1-Oxasteroide

Steroide mit Sauerstoff anstelle von C(1) sind bis jetzt keine bekannt.

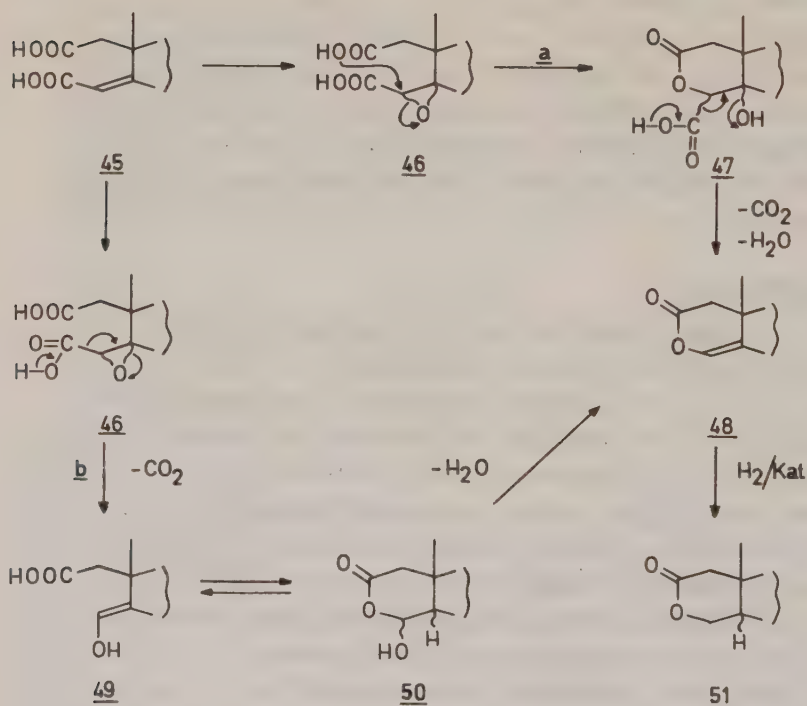
2-Oxasteroide

Sauerstoff kann leicht anstelle von C(2) eingeführt werden, wie wir in Kap. 2.1. bis 2.3. gezeigt haben. Die Δ^1 -3-Ketone, die für die in Kap. 2.1. erwähnten Methoden benötigt werden, sind gut zugänglich, ebenso die 2-Oxo-A-norverbindungen (Kap. 2.2.). Ferner lassen sich 2-Oxasteroide nach der in Kap. 2.3. beschriebenen Partialsynthese herstellen.

3-Oxasteroide

Bis heute sind nur wenige 3-Oxasteroide bekannt. Sie gehören alle der 5α -Reihe an. Pappo et al. [21] haben mit der in Kap. 2.1.5. erwähnten Methode 3-Oxa- 5α -androstane hergestellt, und Bolliger und Courtney [27] bereiteten über eine Reihe von Reaktionsschritten 3-Oxa- 5α -cholestan-2-on, ohne jedoch diese Struktur eindeutig zu beweisen. Heckendorn und Tamm [28] erhielten bei der Pyrolyse von roher 2,3-Seco-4-cholesten-2,3-disäure (45), hergestellt durch Ozonolyse von 2-Hydroxymethylen-4-cholesten-3-on, neben dem gewünschten A-Nor-3(5)-cholesten-2-on diverse Nebenprodukte, u.a. ein Enollacton. Aufgrund der spektralen Daten erteilten sie dieser Verbindung die Struktur des 3-Oxa-4-cholesten-2-on (48). Die Entstehung dieses Enollactons erklärten sie wie folgt: Unter den Bedingungen der oxydativen Spaltung des Ozonids von 2-Hydroxymethylen-4-cholesten-3-on kann sich

aus H_2O_2 und Eisessig Peressigsäure bilden, welche die Doppelbindung von 45 epoxydiert. Bei der anschliessenden Pyrolyse kann die Epoxydicarbonsäure 46 auf zwei Reaktionswegen in das Enollacton 48 übergehen: entweder kann die Epoxydicarbonsäure 46 zur β -Hydroxysäure 47 lactonisieren, die unter Verlust von Wasser und Kohlenstoffdioxid zu 48 fragmentiert (Reaktionsweg a); oder die Epoxydicarbonsäure 46 wird zuerst decarboxyliert bei gleichzeitiger Oeffnung des Oxidrings, die entstandene Aldehyddicarbonsäure 49 cyclisiert zum Lactol 50, das unter Wasserabspaltung 48 bildet (Reaktionsweg b).



Katalytische Hydrierung von 48 führte zum gesättigten Lacton 51, dessen Konfiguration an C(5) jedoch ungeklärt blieb.

4-Oxasteroide

Eine grosse Anzahl von 4-Oxasteroiden ist bis heute hergestellt worden. Sauerstoff lässt sich leicht in die 4-Stellung einführen, da die Δ^4 -3-Ketone gut zugänglich sind (vgl. Kap. 2.1, 2.2. und 2.4.).

3. Problemstellung

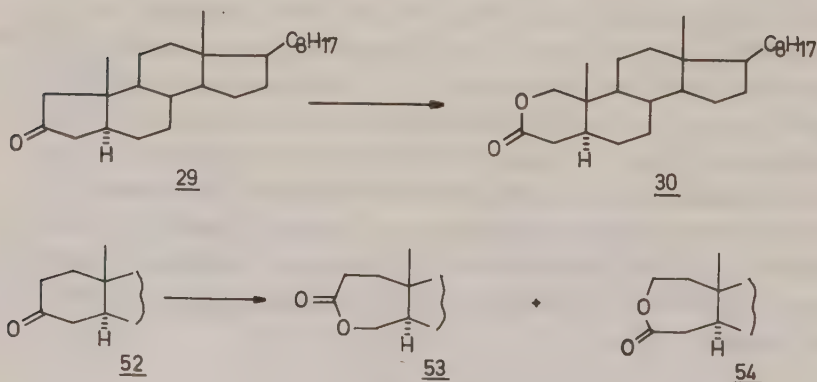
Für die Aufklärung der Wirkungsweise von Steroidhormonen dürften 3-Oxasteroide nützlich sein. In ihnen ist das wichtige Kohlenstoffatom Nr. 3, das in allen natürlichen Verbindungen eine Sauerstofffunktion trägt, durch Sauerstoff ersetzt. Demgegenüber besitzen die 2-Oxa- und 4-Oxalactone die Carbonylfunktion an C(3) noch und stehen daher den natürlichen Vertretern näher.

Wie wir in Kap. 2.5. gezeigt haben, sind für 3-Oxasteroide praktisch keine Synthesemethoden bekannt. Bolliger und Courtney [27] sowie Heckendorn und Tamm [28] erhielten 3-Oxasteroide durch unerwartete Reaktionen, die für eine ergiebige Herstellung nicht geeignet sind. Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit war nun, Methoden zur Synthese von 3-Oxasteroiden der 5 α - und 5 β -Reihe zu finden. Als Modellsubstanzen wählten wir die Cholestane, da sie sich wegen des Fehlens funktioneller Gruppen an den Ringen B bis D und in der Seitenkette als Modelle für die Synthese natürlicher Analoga gut eignen. Zusätzlich hofften wir, die Konfiguration an C(5) des von Heckendorn beschriebenen Lactons 51 im Verlaufe dieser Untersuchungen abklären zu können.

4. Synthesen in der 5 α -Cholestanreihe

4.1. 2-Oxa-5 α -cholestan-3-on (30)

Bei der Baeyer-Villiger-Oxydation wandert eine Alkylgruppe von Kohlenstoff an Sauerstoff, d.h. aus einem cyclischen Keton wird ein Lacton. Es wandert diejenige Gruppe, die eher befähigt ist, einen Uebergangszustand mit Elektronenmangel zu stabilisieren [29]. Demnach wäre zu erwarten, dass bei der Behandlung von A-Nor-5 α -cholestan-2-on (29) mit Persäure ein Gemisch der beiden isomeren Lactone entstünde, da die beiden wanderungsfähigen Gruppen C(1) und C(3) beide gleich substituiert sind. Nach Hara [22] führt jedoch diese Reaktion selektiv zu 2-Oxasteroiden. Dies bewog uns, die Angaben der Literatur zu überprüfen, da Hara et al. [30] gezeigt haben, dass im Falle der Baeyer-Villiger-Oxydation des homologen 5 α -Cholestan-3-ons (52) das zu erwartende Gemisch der beiden isomeren Lactone 53 und 54 entsteht.



Wir fanden nun in Bestätigung der Literatur, dass bei der Oxydation von A-Nor-5 α -cholestan-2-on (29) mit Monoperphthalsäure ausschliesslich das bekannte 2-Oxa-5 α -cholestan-3-on (30) entsteht. Das IR.-Spektrum enthielt die für

δ -Lactone charakteristische Carbonylbande bei 1738 cm^{-1} :
Das NMR.-Spektrum ³⁾ zeigte bei $\delta = 4,23$ und $3,95$ ppm ein AB-System, das den beiden Protonen an C(1) zuzuordnen ist, sowie ein Multiplett bei $\delta = 2,5 - 2,0$ ppm für die zwei Protonen an C(4).

4.2. 3-Oxa-5 α -cholestan-2-on (55)

Es ist bekannt, dass Autoxydation von Ketonen unter stark basischen Bedingungen via Enolat und α -Hydroperoxyketon zu α -Diketonen führt. Bei fortgesetzter Autoxydation wird eine weitere Molekel Sauerstoff addiert, und unter Elimination von Kohlenmonoxid entstehen Lactole [20] (vgl. Kap. 2.1.5.).

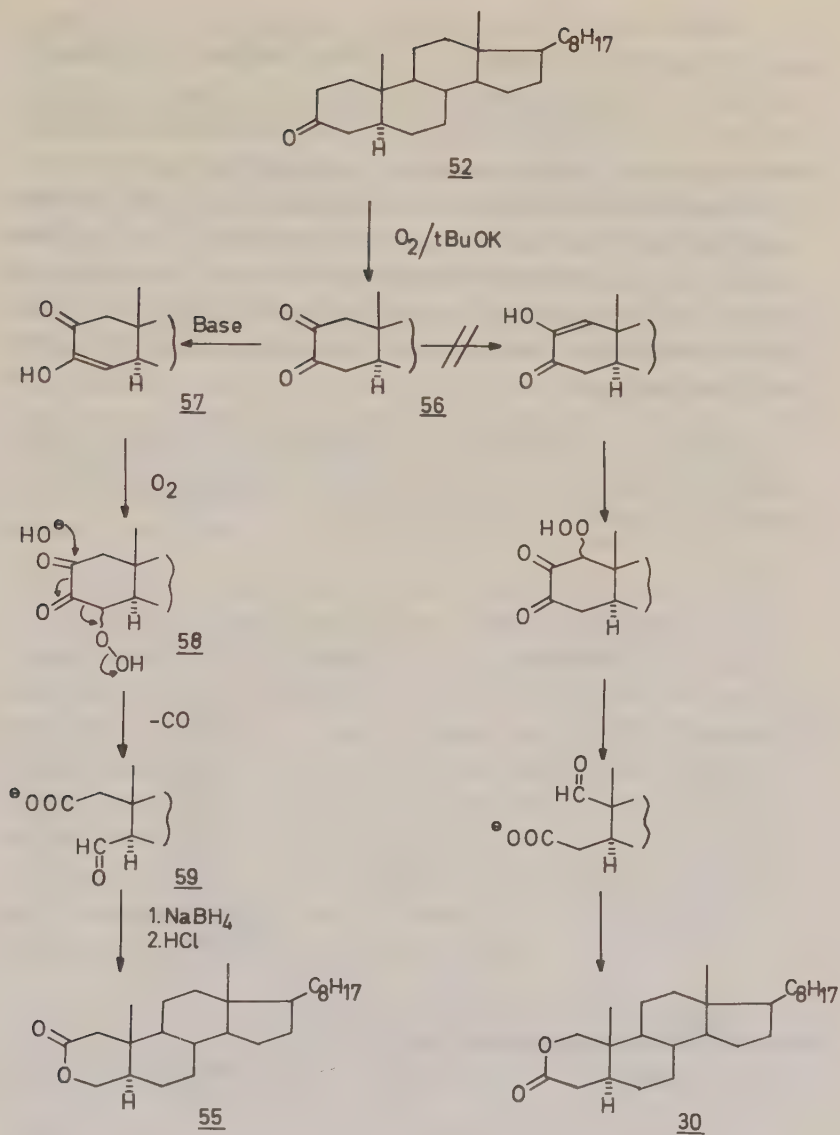
Wird 5 α -Cholestan-3-on (52) in Analogie zum Verfahren von Pappo et al. [21] bei 70° und 5 Atmosphären Sauerstoff in t-Butanol mit Kalium-t-butoxid drei Tage im Autoklaven geschüttelt, anschliessend mit Natriumborhydrid reduziert und durch Ansäuern lactonisiert, so entstand selektiv 3-Oxa-5 α -cholestan-2-on (55) in 50 % Ausbeute. Das IR.-Spektrum von 55 zeigte bei 1723 cm^{-1} die Carbonylbande. Im NMR.-Spektrum erschienen die Protonen an C(4) als Multiplett bei $\delta = 4,3 - 3,9$ ppm, die Protonen an C(1) als AB-Signal bei $\delta = 2,64$ und $2,07$ ppm (geminale Kopplungskonstante = -17 Hz). Im 100-MHz-NMR.-Spektrum (vgl. Fig. 1) konnte das Multiplett bei $\delta = 4,3 - 3,9$ ppm in den AB-Teil eines ABX-Systems aufgelöst werden. Die Kopplungskonstanten betrugen 6 Hz und 11 Hz, was nach der Karplus-Gleichung mit den an einem Dreiding-Modell gemessenen Diederwinkeln von 60° zwischen dem 4 α - und dem 5 α -Proton respektive 180° zwischen dem 4 β - und dem 5 α -Proton gut übereinstimmt. Durch einen

3) In allen NMR.-Spektren sind die chemischen Verschiebungen in δ -Werten angegeben, bezogen für $\delta = 0$ ppm für Tetramethylsilan als internen Standard.

Doppelresonanzversuch konnte das ABX-System zu einem AB-System vereinfacht werden: Einstrahlen bei $\delta = 1,74$ ppm, dem für das 5α -Proton ermittelten Wert, vereinfachte das ABX-System bei $\delta = 4,3 - 3,9$ ppm zu einem AB-System bei $\delta = 4,21$ und $4,03$ ppm mit einer geminalen Kopplungskonstante von -11 Hz. Die Ueberführung von 5α -Cholestan-3-on (52) in 3-Oxa- 5α -cholestan-2-on (55) können wir folgendermassen interpretieren: Bei der Behandlung von 5α -Cholestan-3-on (52) mit Sauerstoff entsteht zuerst 5α -Cholestan-2,3-dion (56). Dieses kann unter den Bedingungen der Autoxydation eine zweite Molekel Sauerstoff anlagern, wie Ourisson [20] für das 4,4-Dimethyl- 5α -cholestan-2,3-dion (23) gezeigt hat. Im Gegensatz zu 23, das nur an C(1) Sauerstoff addieren kann, hat 5α -Cholestan-2,3-dion (56) zwei mögliche Stellen zur Addition: die C-Atome Nr. 1 und 4. Es wäre daher zu erwarten, dass nach der Fragmentierung der an C(1) resp. C(4) weiteroxydierten Zwischenprodukte zwei verschiedene Secoaldehydcarbonsäuren entstünden, die nach Reduktion und Lactonisierung die beiden isomeren Lactone 2-Oxa- 5α -cholestan-3-on (30) und 3-Oxa- 5α -cholestan-2-on (55) ergäben (vgl. Formelschema 1).

Wir schliessen aus unseren Ergebnissen, dass die Addition von Sauerstoff an 56 selektiv an C(4) erfolgt ist. Dies bedeutet, dass 56 in der stark basischen Lösung ausschliesslich als Enolation von 3-Hydroxy- 5α -cholest-3-en-2-on (57) vorliegt, was mit den Resultaten von Stiller und Rosenheim [31] übereinstimmt. Diese Autoren konnten die zwei tautomeren Enolformen des Diketons 56 voneinander trennen, wobei 56 aus Kaliumhydroxidlösung isoliert wurde und als 3-Hydroxy- 5α -cholest-3-en-2-on anfiel.

Das aus 56 durch Addition von Sauerstoff an C(4) gebildete 4-Hydroperoxy-2,3-diketon 58 kann unter Verlust von Kohlenmonoxid, der von C(3) stammt, zur 3-Nor-2,4-seco-aldehydcarbonsäure 59 fragmentieren. Reduktion von 59 und Lactonisierung führt dann zum Endprodukt 55.



Formelschema 1

Nach Ourisson [20] verlaufen Autoxydationen in Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMP) sehr schnell, da dieses Lösungsmittel ausgezeichnet für anionische Reaktionen geeignet ist. Die Behandlung von 52 in HMP mit Kalium-*t*-butoxid wurde in einer "Hydrierapparatur" durchgeführt, der Sauerstoff wurde durch einen Trockenturm, der mit Molekularsieb beschickt war, dem Reaktionsgemisch zugeführt. Nach 30 Minuten kam die Sauerstoffaufnahme zum Stillstand, nachdem 1,5 Äquivalente aufgenommen worden waren. Nach üblicher reduktiver Aufarbeitung resultierte 55 in einer Ausbeute von nur 20 % der Theorie.

Obwohl die Autoxydation in HMP sehr viel rascher verläuft, ist das Verfahren in *t*-Butanol vorzuziehen, da es wesentlich bessere Ausbeuten liefert.

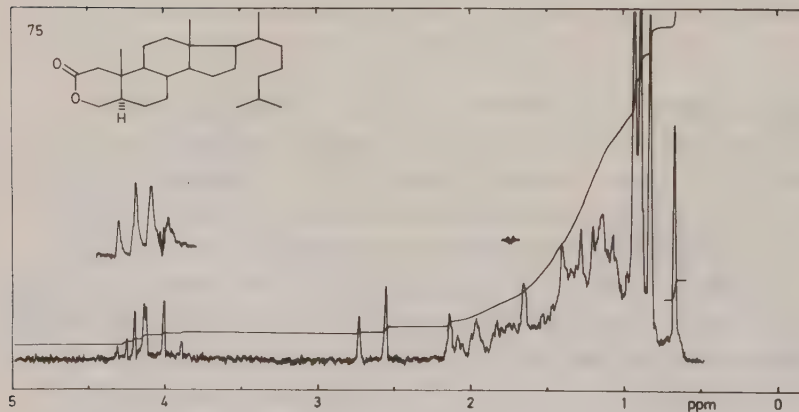


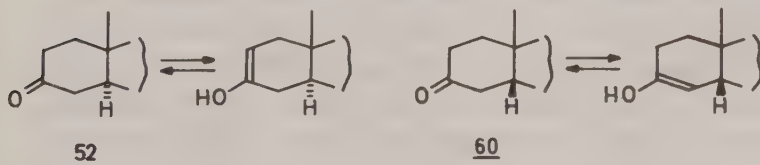
Fig. 1: 100-MHz-NMR.-Spektrum von 55 in CDCl_3

5. Synthesen in der 5 β -Cholestanreihe

5.1. Konformation und Reaktivität von 5 β -Steroiden

Vor einer detaillierten Behandlung der von uns durchgeführten Reaktionen zur Synthese von 3-Oxa-5 β -cholestanen möchten wir die Unterschiede zwischen der 5 α - und der 5 β -Steroidreihe in Erinnerung rufen. Während Ring A in der 5 α -Reihe praktisch in der gleichen Ebene wie die Ringe B bis D liegt, ist in der 5 β -Reihe Ring A aus der Ebene der übrigen Ringe abgewinkelt. Dies führt dazu, dass abstossende sterische Wechselwirkungen zwischen den α -ständigen Protonen an C(2) und C(4) mit denen an C(7) und C(9) auftreten und so das A/B-cis-gegenüber dem A/B-trans-Ringsystem destabilisieren (vgl. Fig. 2).

Der Unterschied zwischen den beiden Reihen wird vor allem bei den 3-Ketoverbindungen wichtig, die für unsere Synthesen als leicht zugängliche Ausgangsmaterialien dienten. Während 5 α -Cholestan-3-on (52) ausschliesslich das Δ^2 -Enol bildet, enolisiert 5 β -Cholestan-3-on (60) vorwiegend zum Δ^3 -Enol. Deshalb wird 52 in allen Reaktionen, die über die Enolform verlaufen, an C(2) substituiert und 60 an C(4). Als Beispiele seien hier die Bromierung, die zu 2 α -Brom-5 α -cholestan-3-on resp. 4 β -Brom-5 β -cholestan-3-on führt und die Autoxydation, die 5 α -Cholestan-2,3-dion (56) resp. 5 β -Cholestan-3,4-dion (61) ergibt, erwähnt.



Der Grund für diese selektive Enolisierung ist im Falle der 3-Keto-5 β -verbindung anhand eines Dreiding-Modells

leicht zu erklären. Während im Falle des $5\beta\text{-}\Delta^2$ -Enols eine starke sterische Wechselwirkung zwischen dem 4α -Proton und den α -ständigen Protonen an C(7) und C(9) besteht, entfällt diese durch das Ausbilden eines trigonalen C-Atoms bei C(4), wie dies beim $5\beta\text{-}\Delta^3$ -Enol der Fall ist. Am Modell konnten wir für das $5\beta\text{-}\Delta^2$ -Enol Abstände vom 4α -Proton zum 7α -Proton von 1,9 Å, zum 9α -Proton von 2,0 Å messen, während beim $5\beta\text{-}\Delta^3$ -Enol die Abstände auf 2,6 Å (vom 4-H zum 7α -H) und 3,3 Å (vom 4-H zum 9α -H) angewachsen sind (vgl. Fig. 3).

Liston [32] hat diese Probleme eingehend behandelt; Berechnungen der Wechselwirkungen sterischer Natur ("Non-bonding Interactions") zwischen den Protonen der Ringe A und B untereinander und mit der 19-Methylgruppe führten ihn zum Schluss, dass das $5\beta\text{-}\Delta^3$ -Enol um 1,9 kcal/Mol thermodynamisch günstiger ist als das $5\beta\text{-}\Delta^2$ -Enol. Diese Energiedifferenz würde einem Verhältnis Δ^3 -Enol zu Δ^2 -Enol von 96:4 entsprechen, was auch tatsächlich gefunden wird (93,6:6,5).

Weniger deutlich ist aus dem Modell die Bevorzugung des Δ^2 -Enols in der 5α -Reihe ersichtlich. Messungen der Reaktionswärme der Hydrierung von 5α -Cholest-2-en und 5α -Cholest-3-en zeigen, dass das Δ^2 -Isomere um 2,2 kcal/Mol stabiler ist [33].

Die Schwierigkeiten für unsere Untersuchungen bestanden darin, ein sowohl an C(2) wie an C(3) substituiertes 5β -Cholestan zu erhalten. Zur Einführung von Sauerstoff in die 3-Stellung mit Hilfe einer oxydativen Spaltung würden wir das 5β -Cholest-3-en-2-on benötigen. Für die Einführung durch Autoxydation brauchten wir als Zwischenprodukt 5β -Cholest-2,3-dion.

Aus der Betrachtung der Modelle der beiden Enolformen von 5β -Cholestan-2-on (62) schlossen wir, dass das Δ^1 -Enol und das Δ^2 -Enol etwa gleich begünstigt sein sollten, denn

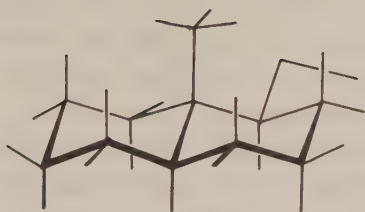
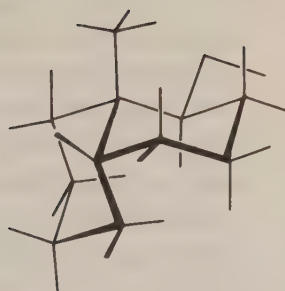
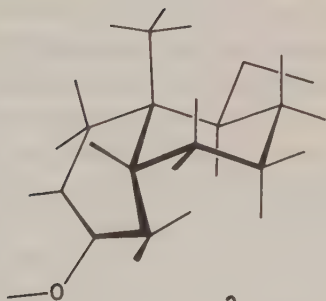


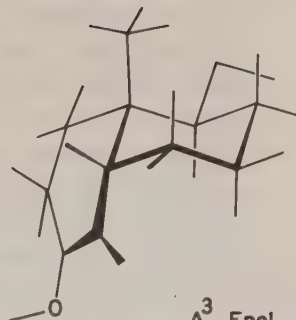
Fig. 2: 5 α -Cholestan



5 β -Cholestan

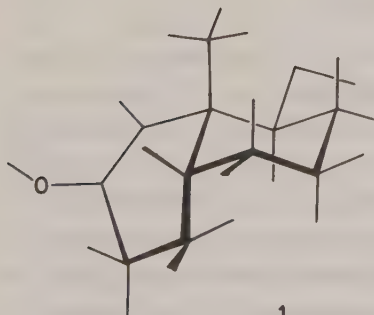


Δ^2 -Enol

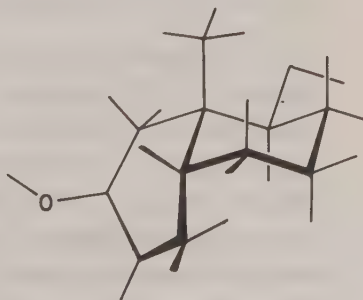


Δ^3 -Enol

Fig. 3: Enolformen von 5 β -Cholestan-3-on (60)



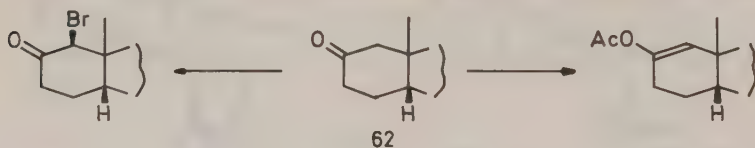
Δ^1 -Enol



Δ^2 -Enol

Fig. 4: Enolformen von 5 β -Cholestan-2-on (62)

die Abstände vom 4 α -Proton zum 7 α -Proton (für $\Delta^1:2,1$ Å; für $\Delta^2:2,0$ Å) und zum 9 α -Proton (für $\Delta^1:1,9$ Å; für $\Delta^2:2,0$ Å) sind etwa gleich gross (vgl. Fig. 4). Daher wäre zu erwarten, dass die beiden Enolformen etwa in der gleichen Konzentration auftreten und Reaktionen über die Enolform an C(1) und C(3) etwa gleich wahrscheinlich wären. Wir hofften deshalb, das für die Synthese von 5 β -Cholest-3-en-2-on benötigte 3-Brom-5 β -cholestan-2-on herstellen zu können. Während wir noch mit der Synthese von 5 β -Cholestan-2-on (62) nach Tomoeda und Koga [34] beschäftigt waren, erschien eine Arbeit von Satoh et al. [35], in der gezeigt wurde, dass 62 entgegen der Erwartungen ausschliesslich nach C(1) enolisiert. Sowohl Bromierung wie Enolacetylierung führten ausschliesslich zu Produkten, die an C(1) nur ein Proton aufweisen, wie die Autoren mit NMR.-Spektren beweisen konnten. Wir haben deshalb die Synthese von 62 nicht weiter verfolgt.



5.2. Autoxydation von 5 β -Cholestan-3-on (60)

Wir wandten uns deshalb der Autoxydation von 5 β -Cholestan-3-on (60) zu. Der Versuch wurde wie in Kap. 4.2. beschrieben durchgeführt. Nach dreitägiger Behandlung von 60 bei 80° und 6 Atmosphären Sauerstoff in t-Butanol mit Kalium-t-butylat, reduktiver Aufarbeitung mit NaBH₄ und Ansäuern mit Salzsäure fiel ein Gemisch an, das chromatographisch getrennt wurde. Dabei erhielten wir zwei Lactone, die beiden nach Analyse und Massenspektren die Summenformel C₂₆H₄₄O₂ besaßen. Dem zuerst eluierten Lacton kommt

die Struktur 63 zu. Im IR.-Spektrum trat eine Carbonyl-bande bei 1738 cm^{-1} auf. Im NMR.-Spektrum in CDCl_3 war bei $\delta = 4,35 - 4,20\text{ ppm}$ ein Multiplett ersichtlich, das zwei Protonen entsprach, sowie ein Multiplett bei $\delta = 2,3\text{ ppm}$ für ein einziges Proton. Das 100-MHz-NMR.-Spektrum in CDCl_3 gab über das Multiplett bei $\delta = 4,35 - 4,20\text{ ppm}$ keine nähere Auskunft (vgl. Fig. 5). Wir hofften, dass durch die Verwendung eines aromatischen (und deshalb anisotropen) Lösungsmittels die NMR.-Signale des axialen und des äquatorialen Protons des dem Ringsauerstoff benachbarten C-Atoms unterschiedlich verschoben würden.

Wie Fig. 6 zeigt, gelingt dies mit Perdeuterobenzol. Die beiden Protonen ergaben nun ein hochsymmetrisches Zwölflinienspektrum bei $\delta = 4,1 - 3,55\text{ ppm}$ (vgl. Fig. 6), das sich in einer Annäherung erster Ordnung ("first order approximation") nicht interpretieren liess. Da alle Experimente fehlschlügen, durch Doppelresonanzen das Signalmuster zu vereinfachen, nahmen wir an, das Signal rühre vom AB-Teil eines ABXY-Systems her. Den XY-Teil vermuteten wir dabei im nichtinterpretierbaren Signalhaufen der zahlreichen Methylenprotonen des Spektrums. Berechnungen ⁴⁾ des AB-Teils eines ABXY-Systems führten zu einem Spektrum (vgl. Fig. 7), das identisch mit dem experimentell erhaltenen war, falls der Berechnung folgende Konstanten zugrunde gelegt wurde: Chemische Verschiebungen bei $\delta = 3,93$ resp. $3,78\text{ ppm}$ für die Protonen A und B und $\delta = 1,5$ resp. $1,0\text{ ppm}$ für die Protonen X und Y; Kopplungskonstanten $J_{AB} = -11,6\text{ Hz}$; $J_{AX} = 7,1\text{ Hz}$; $J_{AY} = 4,4\text{ Hz}$; $J_{BX} = 4,5\text{ Hz}$; $J_{BY} = 7,1\text{ Hz}$ und $J_{XY} = -8,0\text{ Hz}$.

4) Die Berechnungen wurden auf einem PDP-Computer im physikalisch-chemischen Institut der Universität von Herrn Dr. H. P. Huber durchgeführt, dem wir an dieser Stelle herzlich danken.

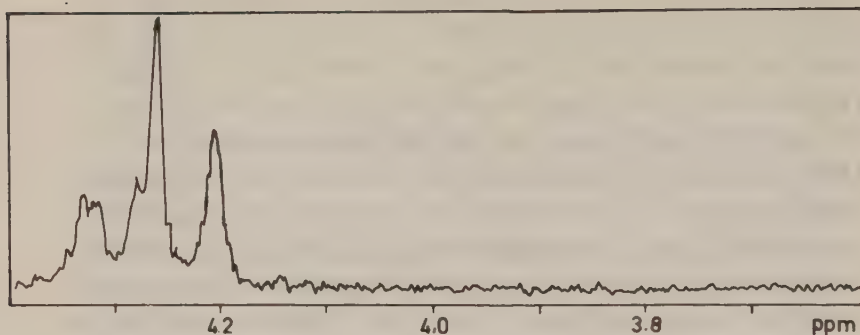


Fig. 5: 100 -MHz-NMR.-Spektrum von 63 in CDCl_3 (Ausschnitt)

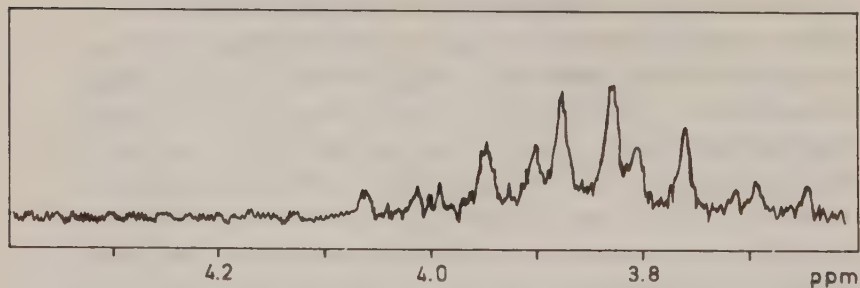


Fig. 6: 100 MHz-NMR.-Spektrum von 63 in C_6D_6 (Ausschnitt)

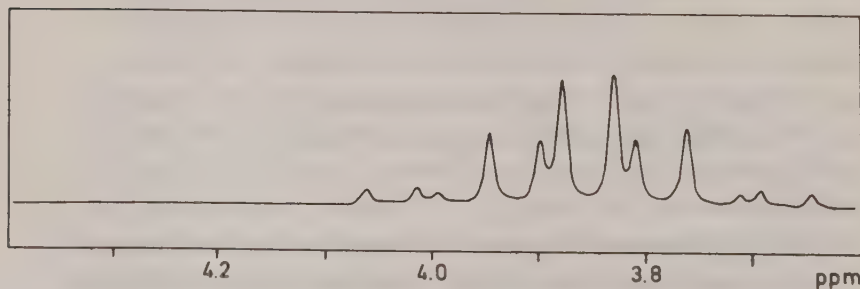


Fig. 7: Berechnetes NMR.-Spektrum von 63 (Ausschnitt).
(Für die eingegebenen Variablen vgl. Text).

Aufgrund der Identität des berechneten Spektrums mit dem gemessenen halten wir die Struktur des 3-Oxa-5 β -cholestan-4-on (63) für gesichert. Ueber die Konfiguration an C(5) können wir leider nichts aussagen, da weder ein 5 α - noch 5 β -3-Oxa-4-oxosteroid bekannt ist, und da im Verlauf der Synthese eine Epimerisierung nicht auszuschliessen ist.

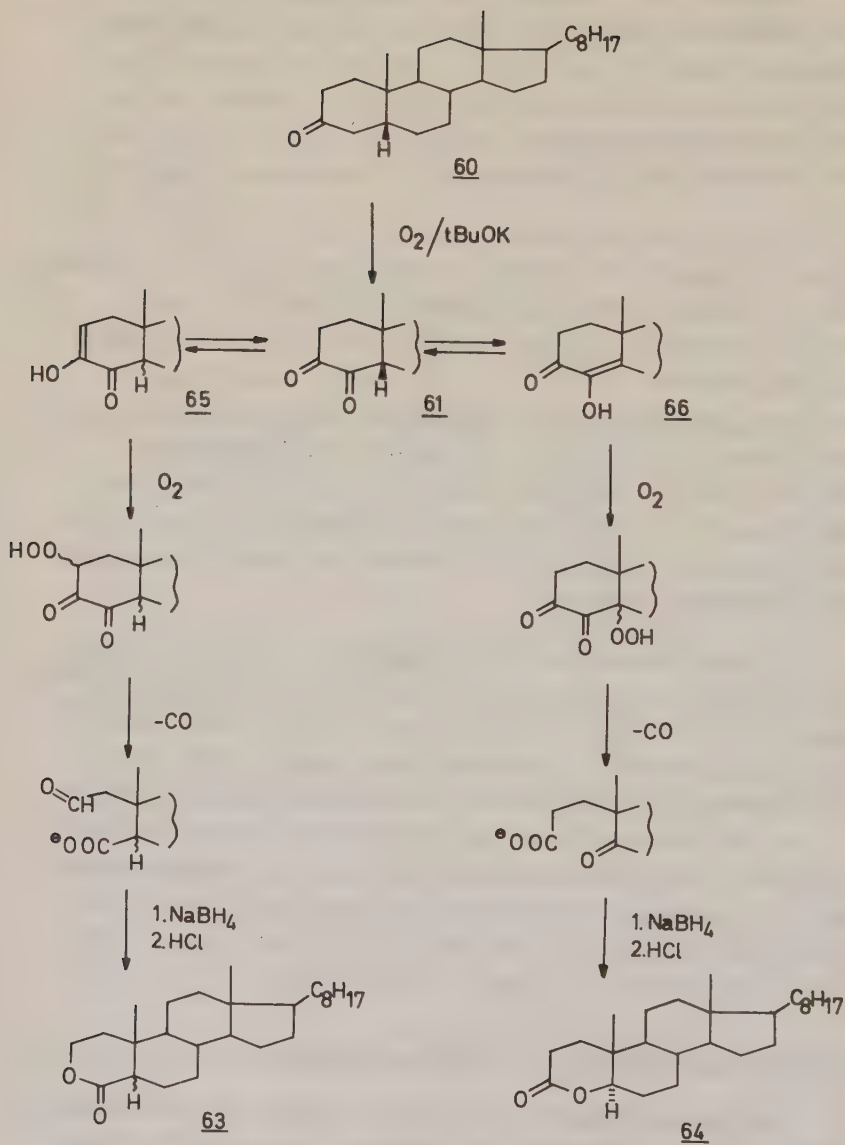
Das als zweites Lacton eluierte erwies sich als 4-Oxa-5 α -cholestan-3-on (64); Schmelzpunkt und optische Drehung stimmten mit den Literaturwerten überein [9] [23], Im IR.-Spektrum zeigte 64 bei 1743 cm⁻¹ eine Carbonylbande. Im NMR.-Spektrum war bei $\delta = 3,94$ ppm ein Doppeldublett sichtbar, das einem Proton entsprach. Die für die Kopplungskonstanten von 5 Hz und 11 Hz errechneten Diederwinkel stimmten mit den am Modell für das 5 α - und 6 α -Proton resp. das 5 α - und 6 β -Proton gemessenen Diederwinkeln überein. Das Multiplett bei $\delta = 2,7 - 2,5$ ppm kann den zwei Protonen an C(2) zugeordnet werden.

Wir schliessen aus diesen Resultaten, dass das zuerst gebildete 5 β -Cholestan-3,4-dion (61) in Lösung im Gleichgewicht mit den zwei Enolformen 65 resp. 66 steht. Addition des zweiten Moleküls Sauerstoff kann somit an C(2) oder an C(5) erfolgen, und es werden, im Gegensatz zu der Reaktion

in der 5 α -Reihe, zwei verschiedene Hydroperoxydiketone gebildet. Diese können, wie wir in Kap. 4.2. gezeigt haben, unter Verlust von Kohlenmonoxid fragmentieren, die entstandenen Seco-oxocarbonsäuren gehen in üblicher Weise in die Lactone 63 und 64 über (vgl. Formelschema 2).

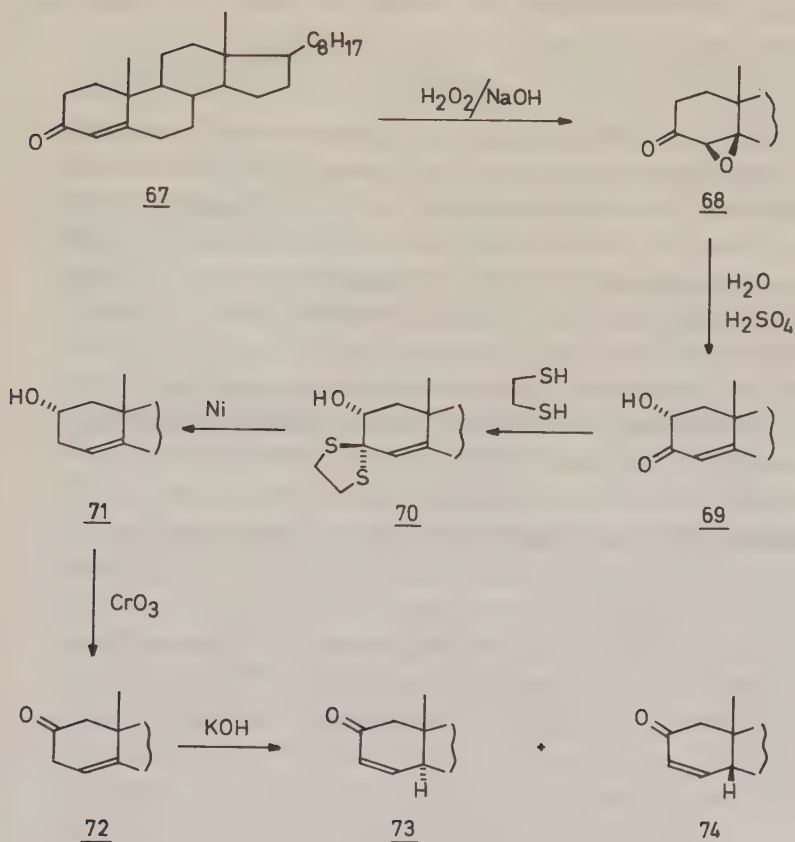
5.3. Versuch zur Synthese von 5 β -Cholest-3-en-2-on (74)

Zur Herstellung von 3-Oxa-5 β -cholestan-2-on benötigten wir als Ausgangsmaterial für oxydative Spaltungen, wie sie in Kap. 2.1. beschrieben sind, das bisher unbekannte 5 β -Cholest-3-en-2-on (74). Wie in Kap. 5.1. erwähnt, ist der



Formelschema 2

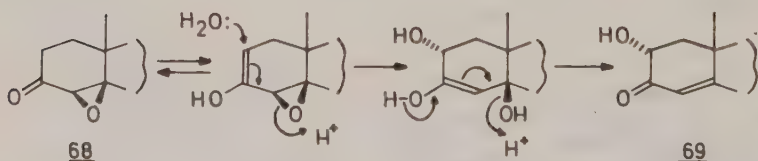
Syntheseweg über 3-Brom-5 β -cholestan-2-on versperrt, da sich dieses nicht durch Bromierung von 5 β -Cholestan-2-on (62) herstellen lässt. Wir versuchten deshalb, 74 in folgender Weise zu synthetisieren:



Der erste wichtige Schritt der Umwandlung von 4-Cholesten-3-on (67) in 3-Cholesten-2-one besteht in der abnormalen Öffnung des Epoxidringes von 68 nach Tomoeda et al. [36]. 4 β ,5-Epoxy-5 β -cholestan-3-on (68) wurde in

Aceton mit wässriger Schwefelsäure bei Raumtemperatur stehengelassen; dabei bildete sich 2 α -Hydroxy-4-cholesten-3-on (69) in 48 % Ausbeute; 69 wurde vom Edukt 68 chromatographisch abgetrennt. Eine Trennung auf Al₂O₃ nach den Angaben der Literatur [36] muss jedoch vermieden werden, da sich auf dem aktiven Aluminiumoxid offenbar H₂O-Abspaltungen und Umlagerungen vollziehen, so dass wir das gewünschte Produkt nicht isolieren konnten. Erfolgreich war die Trennung auf Kieselgel, das mit 10 % H₂O desaktiviert war.

Diese abnormale Ringöffnung wurde erstmals von Camerino et al. [37] bei 17 β -Hydroxy-4 β ,5-epoxy-5 β -androstan-3-on beobachtet. Wird die Umlagerung von 68 in Eisessig mit Polyphosphorsäure durchgeführt, so entsteht analog 2 α -Acetoxy-4-cholesten-3-on [38]. Nach Tomoeda [36] wird der Angriff an C(2) gegenüber dem erwarteten an C(4) durch die sterische Hinderung an C(4) beim 4 β ,5 β -Epoxid begünstigt. Beim weniger gehinderten 4 α ,5 α -Epoxid beobachteten Camerino et al. [37] den normalen Angriff an C(4). Ebenso geben 4 β ,5 β -Epoxide bei der Reaktion mit stärkeren Nukleophilen wie z. B. Äthanthiol normale Substitution [36] an C(4). Die Reaktion dürfte nach einem S_N2'-Mechanismus verlaufen:



Das IR.-Spektrum von 69 zeigte bei 3440 cm⁻¹ die OH-Bande, bei 1675 cm⁻¹ die Carbonyl- und bei 1610 cm⁻¹ die C=C-Doppelbandsbande. Im NMR.-Spektrum erschien das Proton an C(4) bei δ = 5,79 ppm als breites Singulett, verbreitert durch allylische Kopplung mit den Protonen an

C(6). Das 2 β -Proton zeigte ein Doppeldublett bei $\delta = 4,25$ ppm mit Kopplungskonstanten von 6 Hz, entsprechend dem Diederwinkel von 45° zwischen dem 2 β -Proton und dem 1 β -Proton, und von 13,5 Hz, entsprechend dem Diederwinkel von 180° zwischen dem 2 β -Proton und dem 1 α -Proton. Ferner zeigte das NMR.-Spektrum das Hydroxylproton bei $\delta = 3,58$ ppm als breites Signal, das beim Zusatz von D₂O verschwand.

Die Ueberführung von 69 in das "Äthylenthioaketal 70 wurde in Eisessig mit "Äthylendithiol und Bortrifluorätherat nach Tomoeda und Koga [34] [39] durchgeführt und lieferte 70 in 65 % Ausbeute. Das IR.-Spektrum von 70 zeigte Banden bei 3500 cm⁻¹ für die Hydroxylgruppe und bei 1645 cm⁻¹ für die C=C-Doppelbindung. Im NMR.-Spektrum war das Singulett für das C(4)-Proton nach $\delta = 5,48$ ppm, das Doppeldublett für das 2 β -Proton nach $\delta = 3,97$ ppm mit Kopplungskonstanten von 6,5 und 12 Hz, sowie das Signal des Hydroxylprotons nach $\delta = 2,0$ ppm verschoben. Die vier Protonen der Äthylenbrücke der S-CH₂-CH₂-S-Gruppe erschienen als schwach aufgelöstes Triplett (Kopplung 1,5 Hz) bei $\delta = 3,35$ ppm.

Das Thioaketal 70 wurde mit Raney-Nickel in Methanol desulfuriert und ergab 2 α -Hydroxy-4-cholesten (71) in 61 % Ausbeute. 71 zeigte im IR.-Spektrum die Hydroxylbande bei 3275 cm⁻¹ sowie bei 1630 cm⁻¹ eine schwache, breite Bande für die C=C-Doppelbindung. Im NMR.-Spektrum erschien das Vinylproton an C(4) als Multiplett bei $\delta = 5,22$ ppm, ebenso als Multiplett erschien das Proton an C(2) bei ca. $\delta = 3,9$ ppm. Das Spektrum zeigte ferner bei $\delta = 1,58$ ppm ein mit D₂O austauschbares Proton.

Oxydation von 71 nach Jones ergab das bisher unbekannte 4-Cholesten-2-on (72) in 65 % Ausbeute. Analyse und Massenspektrum stimmten mit der Summenformel C₂₇H₄₄O überein. Die Lage der Carbonylbande bei 1715 cm⁻¹ im IR.-

Spektrum bewies die isolierte Lage der Ketofunktion; die Bande für die C=C-Doppelbindung konnte jedoch nicht lokalisiert werden. Im NMR.-Spektrum war bei $\delta = 5,30$ ppm das vinyloge Proton an C(4) als Multiplett ersichtlich, die vier Protonen an C(1) und C(3) ergaben Signale zwischen $\delta = 3,0 - 2,0$ ppm.

Mit Base sollte es möglich sein, die zur Carbonylgruppe β,γ -ständige Doppelbindung von 72 in α,β -Stellung zu verschieben, analog der Isomerisierung von Δ^5 -3-Ketonen, zu Δ^4 -3-Ketonen [40]. Dabei wird an C(5) ein neues Chiralitätszentrum geschaffen. Es ist deshalb zu erwarten, dass ein Gemisch der beiden isomeren 5α -Cholest-3-en-2-on (73) und 5β -Cholest-3-en-2-on (74) entsteht. Leider gelang es nicht, dieses Gemisch chromatographisch zu trennen. Das im Dünnschichtchromatogramm einheitliche Produkt zeigte im NMR.-Spektrum neben den Hauptsignalen im gleichen Bereich zusätzliche kleine Banden, die auf eine isomere Verbindung zurückzuführen sind. Das NMR.-Spektrum zeigte nämlich zwei Dubletts bei $\delta = 6,67$ und $\delta = 6,12$ ppm mit Kopplungskonstanten von je 9,5 Hz, die von den vinylogen Protonen an C(3) und C(4) herrühren. Wir können jedoch nicht aussagen, welches Isomere hauptsächlich vorliegt, da im Dreiding-Modell sowohl für die 5α - wie für die 5β -Verbindung je ein Diederwinkel von 90° zwischen dem Proton an C(4) und dem an C(5) gemessen wird; in beiden Verbindungen tritt also keine Kopplung zwischen den Protonen an C(4) und an C(5) auf. Weiter zeigte das Spektrum Signale zwischen $\delta = 3,0$ und $2,0$ ppm für das Proton an C(1).

Aus dem Reaktionsgemisch konnte schliesslich nach mehrmaligem Umkristallisieren eine Substanz gewonnen werden, deren Schmelzpunkt mit dem für 5α -Cholest-3-en-2-on (73) von Nakano et al. [41] angegebenen übereinstimmte. Das Massenspektrum wies eine Spitze für das Molekellion bei

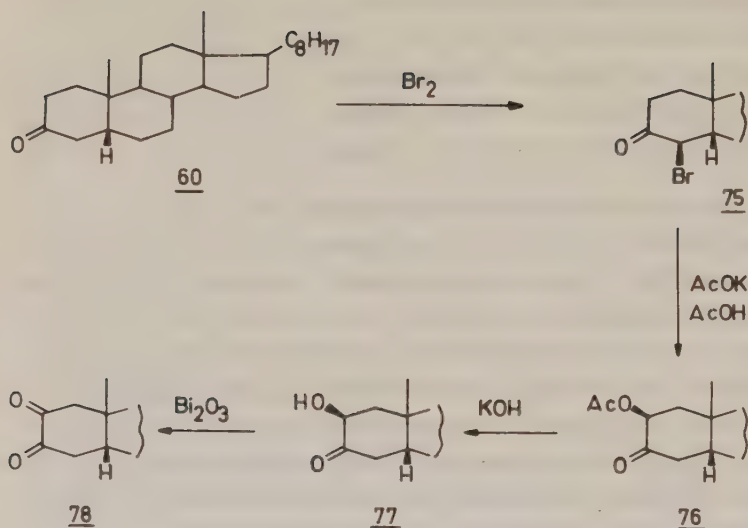
m/e 384 auf, entsprechend einer Summenformel von $C_{27}H_{44}O$, das IR.-Spektrum zeigte die Carbonylbande bei 1675 cm^{-1} . Der zu kleine Wert der optischen Drehung gegenüber der Literatur [41] deutete jedoch darauf hin, dass auch dieses Kristallisat nicht rein war. Es war nicht möglich, das Isomere 74 aus der Mutterlauge zu gewinnen.

Da eine vollkommene Trennung der beiden an C(5) epimeren Cholest-3-en-2-one nicht gelang, ist dieser Reaktionsweg für die Synthese des bisher unbekannten 5 β -Cholest-3-en-2-on (74) nicht geeignet. Ein anderer Weg zur Synthese von 74 bot sich nicht an, so dass wir auf die Herstellung von 3-Oxa-5 β -cholestan-2-on (81) aus 74 verzichteten. Gleichzeitig ist diese Reaktionssequenz zur Synthese von 5 α -Cholest-3-en-2-on (73) zu aufwendig, denn dieses lässt sich einfacher aus 5 α -Cholestan-3 β -ol herstellen [41].

5.4. Synthese von 5 β -Cholestan-2,3-dion (78)

Wie wir gezeigt haben, führt die Autoxydation von 5 β -Cholestan-3-on (60) primär zum 3,4-Diketon 61, das an C(5) leicht epimerisieren kann und bei der fortgesetzten Autoxydation das C-Atom Nr. 4 verliert und so zum 4-Oxa-Produkt wird. Es war daher unser Ziel, das zum Zwischenprodukt der Autoxydation in der 5 α -Reihe analoge 5 β -Cholestan-2,3-dion (78) herzustellen.

Die bisher einzige Methode, ein sowohl an C(2) wie an C(3) substituiertes 5 β -Cholestan zu erhalten, ist die von Satoh et al. [42] [43] beschriebene Umlagerung, die bei der Acetolyse von 4 β -Brom-5 β -cholestan-3-on(75) eintritt. Sie liefert in guter Ausbeute 2 β -Acetoxy-5 β -cholestan-3-on (76). Hydrolyse und nachfolgende Oxydation sollten das gewünschte 2,3-Diketon 78 ergeben:



In der Literatur sind mehrere analoge Fälle von Substitution in der α' -Stellung von α -Halogenketonen bekannt; Acetolyse von 2 α -Brom-5 α -cholestan-3-on gibt ein Gemisch von 2 α -Acetoxy- und 4 α -Acetoxy-5 α -cholestan-3-on [44]. Die gleiche Reaktion wird auch bei γ -Brom- α,β -ungesättigten Ketonen beobachtet: 6 β -Brom-4-cholesten-3-on reagiert mit Acetat zu 2 α -Acetoxy-4-cholesten-3-on [44].

Als Reaktionsmechanismus darf ein nukleophiler Angriff an der Enolform des Ketons angenommen werden; ein allylischer (S_N2') Mechanismus scheint vernünftig, besonders da normalerweise die eintretende Gruppe cis-ständig zur Abgangsgruppe angreift. Durch das raumerfüllende Bromatom in 4 β -Stellung wird **75** in die Δ^2 -Enolform gezwungen, wie Satoh und Takahashi [45] anhand des Enolacetats von **75** zeigen konnten. Ring A des Enols von **75** liegt dabei in der Bootform vor, in der Brom äquatorial angeordnet ist. Diese Konfiguration begünstigt den Angriff des Ace-

tations von der α -Seite her, also trans zur Abgangsgruppe. Satoh und Takahashi [45] bewiesen anhand eines 220-MHz.-NMR.-Spektrums, dass bei der Acetolyse zuerst 2 α -Acetoxy-5 β -cholestan-3-on (79) entsteht, das rasch ins stabilere 2 β -Isomere übergeht. Unsere Versuche, diesen Beweis mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie zu erbringen, schlugen fehl. Es entstand unter den in der Lit. [45] angegebenen Bedingungen kein Acetoxyprodukt. Jedoch konnten wir bei der präparativen Herstellung von 76 als Nebenprodukt das isomere 2 α -Acetoxy-5 β -cholestan-3-on (79) isolieren.

Da das 2 α -Acetoxyderivat 79 nach Untersuchungen von Satoh et al. [46] unter den Bedingungen der Acetolyse in die 2 β -Acetoxy-Verbindung 76 übergeführt wird, also bewiesenermaßen instabiler ist, scheint uns das Auftreten von 79 in der präparativen Herstellung doch als Beweis, dass primär tatsächlich das 2 α -Isomere 79 gebildet wird.

Die gleiche Reaktion wurde von Warneboldt und Weiler [47] in der Androstanreihe untersucht. Sie konnten beweisen, dass weder 4 α - noch 4 β -Acetoxy-5 β -androstan-3-on unter den Bedingungen der Acetolyse in ein an C(2) substituiertes Produkt umlagert. Sie schlossen jedoch aus der Tatsache, dass sowohl aus 4 β -Brom- wie aus 2 β -Brom-5 β -androstan-3-on dasselbe Produkt, 2 β -Acetoxy-5 β -androstan-3-on, entstand, dass die Reaktion über ein gemeinsames Zwischenprodukt verläuft. Als solches postulieren sie ein mesomeres Allylkation, das sowohl an C(2) wie an C(4) eine positive Teilladung trägt. Da weder diese Autoren [42] [43] [47] noch wir ein an C(4) substituiertes Acetoxyderivat gefunden haben, glauben wir, einen solchen S_N¹-Mechanismus ausschliessen zu können.

Die Tatsache, dass sowohl 4 β - wie auch 2 β -Bromderivate nur die 2-Acetoxyprodukte liefern, kann wie folgt erklärt werden: Im Falle des 4 β -Bromderivats ist die ste-

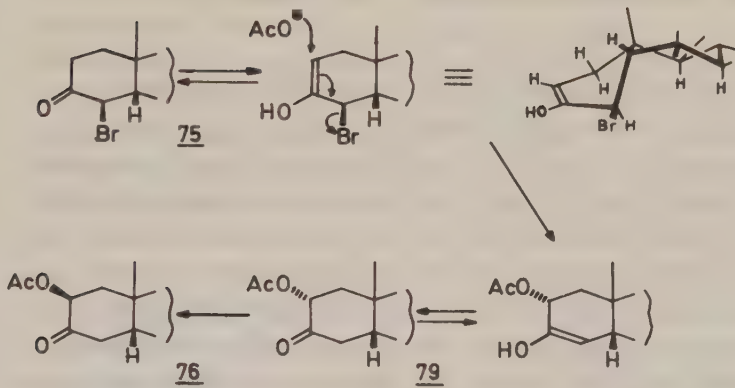
rische Hinderung durch Ring B für einen Angriff an C(4) zu gross, so dass das System zu einer S_N2' mit Angriff an C(2) ausweicht. Hingegen kann im Fall eines 2 β -Bromsubstituenten dieser in einer normalen S_N2 ersetzt werden, da keine nennenswerte sterische Hinderung besteht.

Die in Eisessig mit Kaliumacetat durchgeführte Acetolyse von 75 lieferte ein Gemisch; Chromatographie an Kieselgel ergab zwei Substanzen, die beide die Summenformel $C_{29}H_{48}O_3$ besaßen. Es liegen somit zwei isomere Acetoxycholestanone vor. Die NMR.-Spektren bestätigten diesen Befund und erlaubten die Aufklärung der Strukturen.

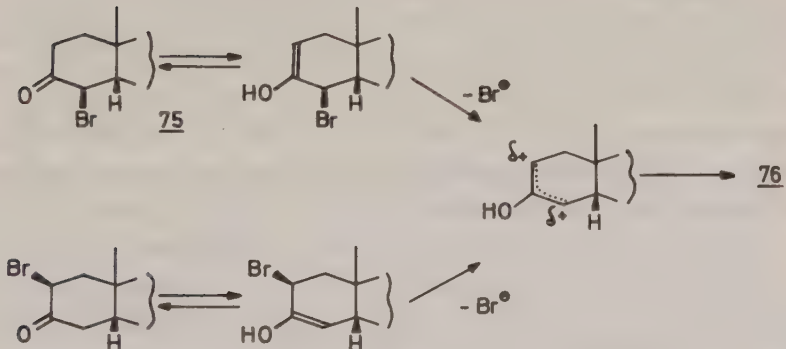
Das zuerst eluierte Hauptprodukt, das wir in 70-prozentiger Ausbeute erhielten, erwies sich als 2 β -Acetoxy-5 β -cholestan-3-on (76). Schmelzpunkt und optische Drehung stimmten mit den Literaturwerten [42] überein; das IR.-Spektrum zeigte bei 1749 und 1730 cm^{-1} zwei Carbonylbanden, sowie bei 1220 cm^{-1} die C-O-C-Schwingung. Im NMR.-Spektrum erschien das 2 α -Proton als Doppeldublett bei $\delta = 5,24$ ppm, aufgespalten durch eine Kopplung von 6 Hz mit dem 1 α -Proton (entsprechend einem Diederwinkel von 55°) und durch eine Kopplung von 13,5 Hz mit dem 1 β -Proton (entsprechend einem Diederwinkel von 170°). Die Protonen an C(4) ergaben ein Multiplett zwischen $\delta = 2,9 - 2,1$ ppm, die drei Protonen der Acetylgruppe traten bei $\delta = 2,13$ ppm als Singulett auf.

Als Nebenprodukt (in 4,5 % Ausbeute) konnte 2 α -Acetoxy-5 β -cholestan-3-on (79) isoliert werden. Der Schmelzpunkt stimmte mit dem Literaturwert [43] überein; das IR.-Spektrum zeigte die zwei Carbonylbanden bei 1747 und 1735 cm^{-1} sowie bei 1242 cm^{-1} die C-O-C-Schwingung. Das 2 β -Proton erschien im NMR.-Spektrum als Triplet bei $\delta = 5,32$ ppm; die Kopplungskonstanten waren sowohl für die Kopplung mit dem 1 β - wie mit dem 1 α -Proton je 8,5 Hz, ent-

S_N2'-Mechanismus (nach Satoh et al. [45])



S_N1'-Mechanismus (nach Warneboldt & Weiler [47])

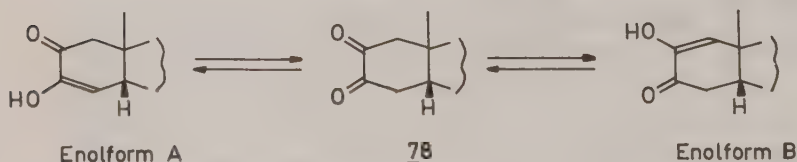


Formelschema 3: mögliche Mechanismen der Acetolyse von 4 β -Brom-5 β -cholestan-3-on (**75**)

sprechend den Diederwinkeln von je 60° zwischen dem 2β -Proton mit diesen Protonen. Die Protonen an C(4) ergaben ein Multiplett zwischen $\delta = 2,9 - 2,1$ ppm, die drei Protonen der Acetylgruppe erschienen als Singulett bei $\delta = 2,11$ ppm.

Hydrolyse von 76 mit KOH in Methanol ergab das bisher unbekannte 2β -Hydroxy- 5β -cholestan-3-on (77), das bis jetzt nicht kristallin erhalten wurde. Das IR.-Spektrum von 77 zeigte bei 3420 cm^{-1} die Hydroxylbande und bei 1729 cm^{-1} die Carbonylbande. Im NMR.-Spektrum war das Signal für das 2α -Proton nach $\delta = 4,22$ ppm verschoben, es zeigte ebenfalls ein Doppeldublett mit der gleichen Kopplung wie in 76, was beweist, dass bei der Hydrolyse die Konfiguration nicht verändert worden ist. Bei $\delta = 3,34$ ppm erschien das Signal eines mit D_2O austauschbaren Protons, und zwischen $\delta = 2,9$ und $2,0$ ppm waren die Signale der beiden C(4)-Protonen sichtbar.

Oxydation des α -Hydroxyketons 77 mit Bi_2O_3 nach der Methode von Rigby [48], analog den von Chaudhry et al. [49] in der 4,4-Dimethyl- 5α -cholestanreihe durchgeführten Versuchen, ergab 5β -Cholestan-2,3-dion (78) in 45 % Ausbeute. Das α -Diketon 78 lag nach dem IR.-Spektrum in der Monoenolform vor, wobei es sich nach dem NMR.-Spektrum um ein Gemisch der beiden Enolformen handelt:



Das UV.-Spektrum (Äthanol) von 78 wies ein Maximum bei 270 nm ($\log \epsilon = 3,87$) auf, das sich bei Zugabe von

NaOH nach 315 nm verschob; dies sowie das IR.-Spektrum, das Banden bei 3420 cm^{-1} für die HO-Gruppe und bei 1672 cm^{-1} für die Carbonylgruppe zeigte, bewies, dass 78 vollständig enolisiert ist. Das NMR.-Spektrum zeigte bei $\delta = 5,95$ und $5,89\text{ ppm}$ zwei Singulette, die beide nach Zugabe von D_2O verschwanden; wir ordneten deshalb diesen Signalen die Hydroxylprotonen der Enolform A resp. B zu. Beide Signale ergaben ein gleich hohes Integral, so dass wir annehmen können, Form A und Form B kommen etwa im Verhältnis 1:1 vor. Das NMR.-Spektrum zeigte weiter bei $\delta = 6,09\text{ ppm}$ ein Singulett, das vom Proton an C(1) der Enolform B herrührt; ein Dublett bei $\delta = 5,75\text{ ppm}$ mit einer Kopplungskonstanten von 3 Hz , das wir dem Proton an C(4) der Enolform A zuordnen. Beide Signale zeigten gleich hohe Integrale, was wiederum auf ein Verhältnis der Enolform von ca. 1:1 hinweist. Ferner erschienen mehrere Signale zwischen $\delta = 3,0$ und $2,0\text{ ppm}$, die von den Protonen an C(1) der Enolform A resp. von den Protonen an C(4) der Enolform B verursacht werden. Des weiteren wiesen die Signale der angulären Methylgruppen auf das Vorliegen eines Gemisches hin: sowohl die Protonen der C(19)-Methylgruppe (bei $\delta = 1,19$ und $1,11\text{ ppm}$) wie diejenigen der C(18)-Methylgruppe (bei $\delta = 0,70$ und $0,65\text{ ppm}$) ergaben je zwei Signale von ungefähr gleicher Intensität.

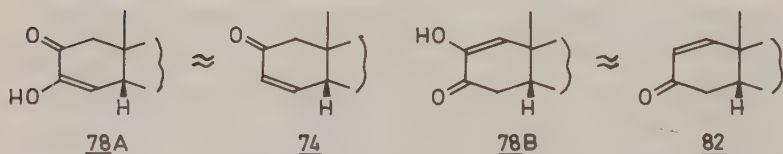
Prinzipiell sollte es möglich sein, die beiden tautomeren Formen durch Ueberführung in die Enolacetate zu trennen. Wegen Materialmangel wurde aber vorläufig von dieser Trennung abgesehen und für die weiteren Versuche das Gemisch der Enolformen eingesetzt.

5.5. Synthese von 2-Oxa-5 β -cholestan-3-on (80) und 3-Oxa-5 β -cholestan-2-on (81)

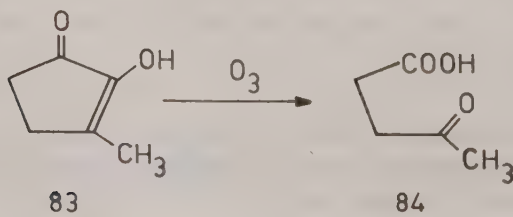
Zur Herstellung der isomeren Lactone 80 und 81 in der 5 β -Reihe untersuchten wir zuerst die Autoxydation von

5 β -Cholestan-2,3-dion (78) in basischem Milieu analog den in Kap. 4.2. und 5.2. beschriebenen Versuchen. Es entstand dabei ein Reaktionsgemisch, das im Dünnschichtchromatogramm neben einer kleinen Lactonfraktion zahlreiche weitere Produkte zeigte. Da 78 im Gegensatz zum 5 α -Cholestan-2,3-dion (56) in basischer Lösung als Gemisch der beiden tautomeren Formen vorliegt, kann Sauerstoff sowohl in 1- wie in 4-Stellung eintreten. Es können somit komplexe Gemische entstehen. Da dies auch der Fall war, haben wir die Autoxydation von 78 nicht weiter verfolgt.

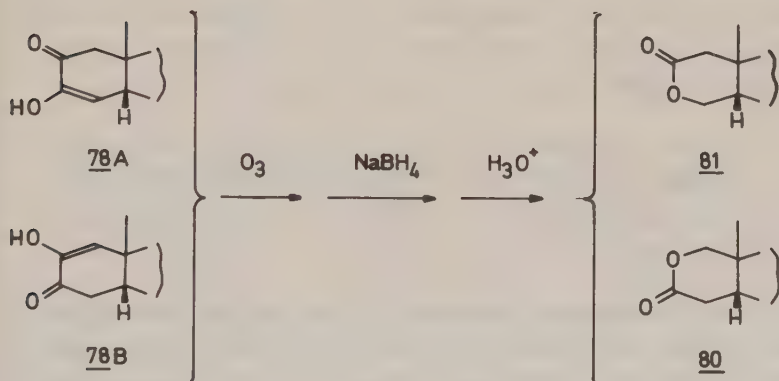
Da 78 vollständig enolisiert ist, sollte es möglich sein, die C-Atome Nr.2 resp. Nr. 3 durch Ozonolyse zu entfernen, da die Enolform A die gleichen Strukturmerkmale wie 5 β -Cholest-3-en-2-on (74) und die Enolform B diejenigen des 5 β -Cholest-1-en-3-ons (82) aufweisen:



Bisher ist nur an einem einzigen Beispiel die Ozonolyse eines enolisierten α -Diketons beschrieben worden. Bredenberg [50] bewies die Lage der Doppelbindung der Enolform des 3-Methylcyclopenta-1,2-dions (83) durch Ozonolyse. Sie ergab Laevulinsäure (84) unter Verlust des C-Atoms Nr. 2:



Ozonolyse von 5 β -Cholestan-2,3-dion (78) in Methanol/Methylenchlorid bei - 70° mit anschliessender Reduktion mit NaBH₄ in basischer Lösung und nachfolgender Lactonisierung mit Salzsäure ergab ein Gemisch, das chromatographisch getrennt wurde. Das im Dünnschichtchromatogramm einheitliche Produkt, entstanden in 33-prozentiger Ausbeute, erwies sich jedoch als Gemisch der beiden isomeren Lactone 80 und 81: Kristallisation aus Methanol ergab ein Kristallisat, dessen Wert für die optische Drehung ($[\alpha]_D = + 56^\circ$) stark von dem der Mutterlauge ($[\alpha]_D = + 35^\circ$) abwich.



Wiederholte Kristallisation aus Methanol lieferte das stärker positiv drehende ($[\alpha]_D = + 62^\circ$) 2-Oxa-5 β -cholestan-3-on (80), dessen Schmelzpunkt mit dem von Hara [22] angegebenen Wert übereinstimmte. Das IR.-Spektrum zeigte die Carbonylbande bei 1727 cm⁻¹. Die Zuordnung der Struktur erfolgte nach dem NMR.-Spektrum, das bei $\delta = 4,18$ und 3,72 ppm ein AB-System mit einer geminalen Kopplung von - 12 Hz für die beiden Protonen an C(1) sowie zwischen $\delta = 2,71$ und 2,0 ppm Signale für die Protonen an C(4) aufwies (vgl. Fig. 8).

Aus den angereicherten Mutterlaugen konnte durch Kristallisation aus wässrigem Methanol das schwächer positiv drehende ($[\alpha]_D = + 28^\circ$) 3-Oxa-5 β -cholestan-2-on (81) isoliert werden. Das IR.-Spektrum zeigte die Carbo-nylbande bei 1737 cm^{-1} . Das 100 MHz-NMR.-Spektrum von 81 bewies die 3-Stellung des Ringsauerstoffs: bei $\delta = 4,44$ und $4,21\text{ ppm}$ erschien ein ABX-System, das wir den zwei Pro-tonen an C(4) zuordnen. Die Signale wurden durch eine gemi-nale Kopplung von $- 11\text{ Hz}$ und durch eine Kopplung von 11 Hz zwischen dem 4 α - und dem 5 β -Proton (entsprechend einem Diederwinkel von 170°) sowie durch eine Kopplung von 6 Hz zwischen dem 4 β - und dem 5 β -Proton (entsprechend einem Di-ederwinkel von 50°) aufgespalten. Die zwei Protonen an C(1) ergaben ein AB-System bei $\delta = 2,64$ und $2,18\text{ ppm}$ mit einer geminalen Kopplung von $- 17\text{ Hz}$ (vgl. Fig. 9).

Da 78 in zwei tautomeren Formen vorliegt, lässt sich die Entstehung dieses Gemisches leicht erklären: Form A liefert bei der Ozonolyse das 3-Oxalacton 81 und Form B das 2-Oxalacton 80.

Unsere Ergebnisse erlauben es nun, die von uns erhal-tenen Lactone mit dem von Heckendorn [28] durch Hydrierung des Enollactons 48 erhaltenen 3-Oxalacton 51 zu vergleichen. Gegenüberstellung der physikalischen Daten des Heckendorn'schen Lactons 51 und der von uns synthetisierten 3-Oxa-5 α -cholestan-2-on (55) und 3-Oxa-5 β -cholestan-2-on (81) (vgl. Tab. 1) legt jedoch den Schluss nahe, das Hydrierungsprodukt 51 bestehe aus einem Gemisch der an C(5) epimeren Lactone 55 und 81, wobei das 5 β -Produkt sehr wahrscheinlich überwiegt. Dieser Schluss wird noch gestützt durch die Tatsache, dass sowohl das 5 α - wie das 5 β -Lacton (55 resp. 81) in Dünnschichtchromatogrammen (diverse Benzol/Äther-Gemische) die gleichen R_f-Werte aufweisen und somit chromatographisch nicht getrennt werden können.

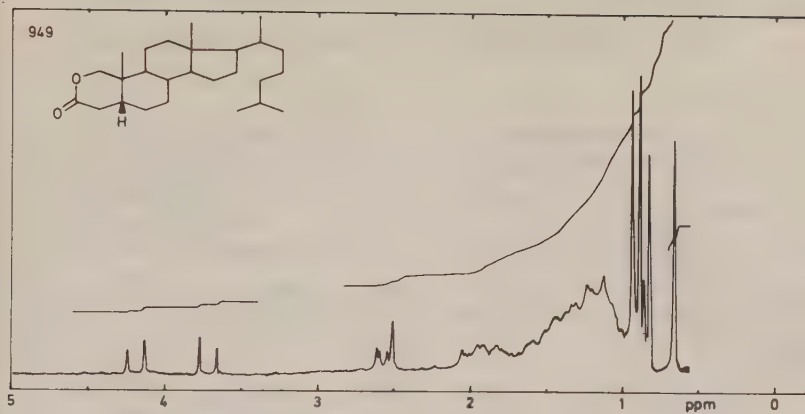


Fig. 8: 100-MHz-NMR.-Spektrum von 80 in CDCl_3

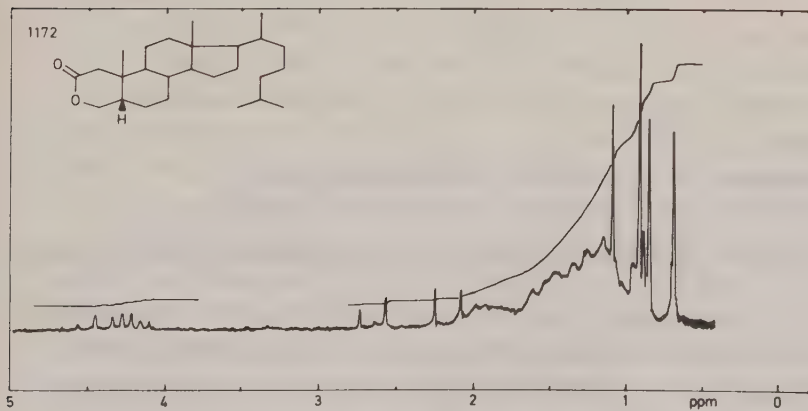


Fig. 9: 100-MHz-NMR.-Spektrum von 81 in CDCl_3

Tabelle 1: Vergleich der physikalischen Daten der 3-Oxa-lactone 55 und 81 mit 51

	3-Oxa-5 α - (<u>55</u>)	3-Oxa-5 β (<u>81</u>)	Lacton <u>51</u> von Heckendorn. [28]
Smp.	135 - 137°	83 - 90°	81-83°/105-115°
$[\alpha]_D$ (CHCl ₃)	+53°	+28°	+35°
IR.-Spektr. (in KBr)	1723 1227 1048	1735 1237 1065	1728 1234 1056 1040
NMR.-Spektr. (CDCl ₃)			
C(4)	4,3-3,8 (m)	4,3-4,1 (m)	4,5-3,8 (m)
C(1)	2,82/2,53 2,18/1,90	2,74/2,57 2,25/2,08	2,83/2,54 2,28/ ?
C(19)	0,92	1,09	1,07 (schwach) ev. 0,92
C(18)	0,68	0,69	0,68

6. Bemerkungen zu den NMR.- und Massenspektren

6.1. Signale der C(18)- und C(19)-Methylgruppen im NMR.-Spektrum

Wie Zürcher [51] [52] zeigen konnte, ist der Einfluss verschiedener Substituenten und Doppelbindungen auf die Lage der C(18)- und C(19)-Methylgruppen im NMR.-Spektrum additiv. Aus einer Vielzahl von gemessenen Spektren konnte er so empirische Regeln über den Einfluss eines Substituenten ableiten, die uns erlauben, durch Vergleich des errechneten mit dem beobachteten Wert eine Struktur

zu bestätigen oder zu verwerfen. Anhand des bisher unbekannten 4-Cholesten-2-on (72) wollen wir kurz die Anwendung der Zürcher-Regeln demonstrieren:

4-Cholesten-2-on (<u>72</u>)	C(19)	C(18)
5 α ,14 α -Steroid	0,792	0,692
Δ^4	0,250	0,008
2-Keto	-0,025	0,042
17 β -C ₈ H ₁₇	-0,017	-0,050
berechnet $\delta =$	1,000	0,692 ppm
beobachtet $\delta =$	1,00	0,70 ppm

Wir haben in Tabelle 2 sämtliche Werte der C(18)- und C(19)-Methylsignale für die von uns synthetisierten Substanzen zusammengestellt. Unter diesen konnte jedoch nur das erwähnte 4-Cholesten-2-on (72) mit den nach Zürcher berechneten Werten verglichen werden, alle anderen Substituentenkombinationen kommen bei Zürcher [51] [52] nicht vor, so dass wir diese Werte kommentarlos anführen.

Bis heute wurden keine Werte für Steroide, die im Gerüst Heteroatome besitzen, publiziert. Wir möchten deshalb auch diese Werte kommentarlos anführen. Wie Zürcher [52] erklärt, deutet die Additivität der Substituenteneinflüsse darauf hin, dass es sich um einen Feldeinfluss handelt, der seine Ursache in der Anisotropie der Suszeptibilität der betreffenden Substituenten und Doppelbindungen haben dürfte. Durch das Einführen eines elektronegativen Atoms wie Sauerstoff in das Ringgerüst wird jedoch die Basis der Zürcher'schen Untersuchungen, das konstant bleibende Perhydrophenanthrensystem, so geändert, dass erst nach Vorliegen einer grösseren Anzahl Daten über Oxasteroide Voraussagen getroffen werden können. Wir verzichten deshalb auf jede Spekulation, da wir für jeden Oxasteroidtyp nur je ein Beispiel untersuchen konnten.

Tabelle 2: Lage der Signale der C(18)- und C(19)-Methylgruppen
im NMR.-Spektrum (alle Spektren wurden in CDCl_3
gemessen)

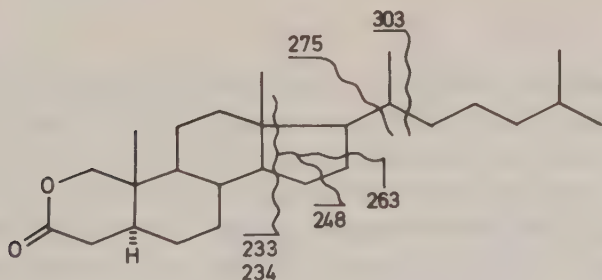
Sub- stanz	Substituent ⁵⁾ od. Heteroatom ⁶⁾					19-H	18-H
	1	2	3	4	5		
	<u>Cholestane</u>						
<u>69</u>		$\alpha\text{-OH}$	$=\text{O}$	Δ		1.30	0.72
<u>70</u>		$\alpha\text{-OH}$ (SCH_2) ₂		Δ		1.08	0.68
<u>71</u>		$\alpha\text{-OH}$		Δ		1.07	0.69
<u>72</u>		$=\text{O}$		Δ		1.00	0.70
<u>68</u>			$=\text{O}$	4 β ,5 β -Epoxy		1.19	0.72
<u>75</u>			$=\text{O}$	$\beta\text{-Br}$	$\beta\text{-H}$	1.09	0.70
<u>76</u>		$\beta\text{-OAc}$	$=\text{O}$		$\beta\text{-H}$	1.06	0.69
<u>79</u>		$\alpha\text{-OAc}$	$=\text{O}$		$\beta\text{-H}$	1.15	0.68
<u>77</u>		$\beta\text{-OH}$	$=\text{O}$		$\beta\text{-H}$	1.04	0.69
<u>78</u>	{ Δ	$=\text{O}$	Δ/OH		$\beta\text{-H}$	{ 1.19 }	{ 0.70 }
		OH	$=\text{O}$		$\beta\text{-H}$		
						{ 1.11 }	{ 0.65 }
	<u>Oxacholestane</u> ⁶⁾						
<u>30</u>		Oxa	$=\text{O}$		$\alpha\text{-H}$	0.98	0.67
<u>55</u>		$=\text{O}$	Oxa		$\alpha\text{-H}$	0.92	0.68
<u>64</u>			$=\text{O}$	Oxa	$\alpha\text{-H}$	0.92	0.66
<u>80</u>		Oxa	$=\text{O}$		$\beta\text{-H}$	0.94	0.66
<u>81</u>		$=\text{O}$	Oxa		$\beta\text{-H}$	1.09	0.69
<u>63</u>			Oxa	$=\text{O}$	$\beta\text{-H}$	1.11	0.67

5) Substituent bedeutet, die entsprechende Gruppe sitzt am betreffenden C-Atom.

6) Heteroatom heisst, der Sauerstoff (mit "Oxa" bezeichnet) ersetzt das betreffende C-Atom.

6.2. Massenspektren von Steroidlactonen (vgl. Tabelle 3)

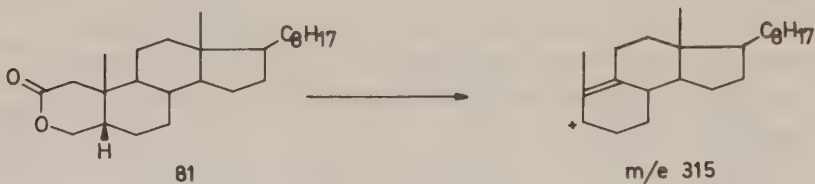
Durch die Untersuchung der Massenspektren von zahlreichen Steroidlactonen kamen Budzikiewicz et al. [53] zum Schluss, dass in einem komplexen Kohlenwasserstoffgerüst die von der Lactongruppierung ausgelösten Fragmentierungen von sekundärer Bedeutung sind. Dies gilt vor allem für Ring-A-Lactone des 5 α -Cholestans; die Massenspektren von 2-Oxa-5 α -cholestan-3-on (30), 3-Oxa-5 α -cholestan-2-on (55)⁷⁾ und 4-Oxa-5 α -cholestan-3-on (64) sind einander sehr ähnlich und zeigen vor allem die wichtigsten Zerfallsreaktionen von C(17)-substituierten Steroiden: Verlust eines Teils der Seitenkette (m/e 303), der C₈H₁₇-Seitenkette (m/e 275), teilweiser (m/e 263, 248) und totaler Verlust von Ring D mit (m/e 233) und ohne (m/e 234) Wasserstoffumlagerung:



Als einzige Ausnahme tritt beim 4-Oxalacton 64 bei m/e 287 ein Fragment auf, das den sauerstoffhaltigen Ring A sowie zwei weitere Kohlenstoffatome verloren hat ($M^+ - 101 = M^+ - C_5H_9O_2$).

7) Budzikiewicz et al. [53] publizierten das Massenspektrum von 55 ohne Angabe der Herkunft von 55 und ohne weitere physikalische Daten von 55.

Der Uebergang von A/B-trans- zu A/B-cis-Verbindungen macht sich wie bei den analogen Ketonen (vgl. [54]) in verstärkter Ring-A-Fragmentierung bemerkbar. In den Spektren von 2-Oxa-5 β -cholestan-3-on (80) und 3-Oxa-5 β -cholestan-2-on (81) treten vermehrt Fragmente auf, die vom Verlust von Teilen oder des ganzen Rings A herrühren. Das 3-Oxalacton 81 zeigt im MS das Basissignal bei m/e 346; entstanden durch Verlust von Keten (CH_2CO). Daneben treten bei 80 und 81 wie auch beim 3-Oxa-5 ξ -cholestan-4-on (63) Fragmente bei m/e 315 auf, die durch Verlust von Ring A entstanden sind:



Des weiteren zeigen die Spektren von 80, 81 und auch von 63 Fragmente bei m/e 328, die ebenfalls von Abspaltungen an der Lactongruppierung herrühren ($328 = \text{M}^+ - 60 = \text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$). Auch bei diesen Verbindungen treten die bei den 5 α -Isomeren diskutierten Fragmentierungen der Seitenkette und von Ring D auf. Als einziges der von uns untersuchten Lactone weist 3-Oxa-5 ξ -cholestan-4-on (63) ein Fragment bei m/e 360 auf, das durch Verlust von Kohlenmonoxid ($\text{M}^+ - 28$) entstanden ist. Sehr wahrscheinlich wird diese Abspaltung von Kohlenmonoxid dadurch erleichtert, dass in 63 die Carbonylgruppe benachbart zu Ring B ist.

Die Tatsache, dass das Massenspektrum von 63 ebenfalls wie diejenigen der 5 β -Lactone 80 und 81 Spitzen bei m/e 315 und 328 aufweist, die durch Fragmentierungen an der Lactongruppierung entstanden sind, sollte uns allerdings nicht dazu verleiten, 63 die 5 β -Struktur zuzuordnen, da

Tabelle 3: Massenspektren von Steroidlactonen

m/e	M ⁺ -	Verlust von	relative Intensität in Prozenten 8)						
			<u>30</u>	<u>55</u>	<u>64</u>	<u>63</u>	<u>80</u>	<u>81</u>	
388	M ⁺		37	27					
373	15	CH ₃	6	8	38	43	100	97	
370	18	H ₂ O			9	8	7	20	
360	28	CO				10			
346	42	CH ₂ CO				42			
328	60	C ₂ H ₄ O ₂						100	
315	73	C ₃ H ₅ O (Ring A)	3	4		5	10	44	
303	85	C ₆ H ₁₃	3	3	5	3	4	38	
287	101	C ₃ H ₅ O ₂ +C ₂ H ₄					5	11	
275	113	C ₈ H ₁₇	8	5	15				
263	125	C ₉ H ₁₇	5	4	8	10	8	9	
248	140	C ₁₀ H ₂₀	18	12	4	16	4	9	
234	154	C ₁₁ H ₂₂	71	55	14	26	14	28	
233	155	C ₁₁ H ₂₃	100	100	67	50	54	61	
219	169	C ₁₂ H ₂₅	30	28	100	79	88	91	
206	187	C ₁₁ H ₂₂ +CO			33	21	5	14	
						40			

8) Relative Intensität = 100 % für die grösste Spitze mit m/e > 100.

die Basis der Untersuchungen von Budzikiewicz [53] zu schmal ist.

7. Diskussion und Ausblicke

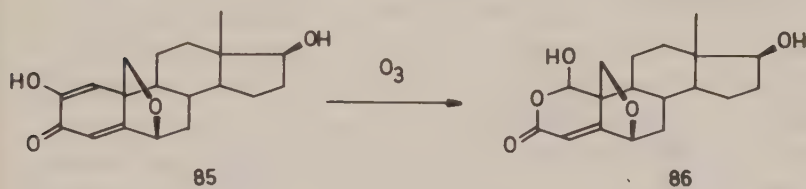
Aufgrund der hier beschriebenen Versuche können wir nun die Möglichkeiten der Synthese von 3-Oxasteroiden zusammenfassend diskutieren:

Als beste Methode in der 5 α -Reihe hat sich die Autoxydation von 5 α -Cholestan-3-on (52) erwiesen, da dieses leicht zugänglich ist. Die Autoxydation lieferte selektiv und in guter Ausbeute das 3-Oxa-Produkt. Ebenso würde eine oxydative Spaltung des bekannten 5 α -Cholest-3-en-2-on (73) zu einem 3-Oxalacton führen.

In der 5 β -Reihe konnte die Autoxydation der 3-Ketoverbindung nicht zur Einführung von Sauerstoff in die 3-Stellung verwendet werden, da sie vor allem 4-Oxaprodukte lieferte. Der Weg über das 5 β -Cholest-3-en-2-on (74) blieb uns versperrt, da sich dieses nicht herstellen liess. Als einzige Möglichkeit verblieb uns der Weg über das 5 β -Cholestan-2,3-dion (78), das durch Autoxydation oder Ozonolyse in ein Gemisch der 2-Oxa- und 3-Oxa-lactone 80 und 81 übergeführt werden konnte. Dabei lieferte die Ozonolyse eindeutig bessere Resultate; es wäre jedoch wünschenswert, vor der Reaktion das α -Diketon 78 in seine zwei tautomeren Formen trennen zu können.

Eine Synthese über ein Δ^4 -3-Oxa-enollacton ist nicht wünschenswert, da bei der Hydrierung zum gesättigten Lacton Gemische der an C(5) epimeren Lactone zu erwarten sind. Wie wir am Beispiel des von Heckendorn [28] durchgeführten Versuchs gezeigt haben, hat sich diese Vermutung bestätigt.

Wir können nun den in Kap. 2.1. genannten Methoden zur Herstellung von Lactonen aus Sechsringketonen die Ozonolyse von enolisierten α -Diketonen als neue Methode hinzufügen. Die Ozonolyse verläuft sehr rasch und sauber und liefert gut zu trennende Reaktionsgemische. Nach Abschluss unserer praktischen Arbeiten berichteten Pappo et al. [55] [56] ⁹⁾ über die Ozonolyse des Δ^4 -2,3-Diketons 85, die selektiv zum Δ^4 -2-Oxalactol 86 führte:



Zum selben Ziel führte eine Behandlung des Δ^4 -2,3-Diketons 85 mit Sauerstoff in Gegenwart von Kupfer-II-Ionen [55].

Kürzlich konnten Engel et al. [57] zeigen, dass Progesteron, das in der wichtigen 11-Stellung einen Ringsauerstoff enthält, gegenüber dem natürlichen Hormon markante Unterschiede in der biologischen Aktivität zeigte: Das 11-Oxaprogesteron besitzt etwa die 2 1/2-fache ovulationshemmende Wirkung von Progesteron, zeigt aber im McPhail-Clauberg-Test nur etwa ein Sechstel bis ein Zehntel von dessen Aktivität [57]. Es kann also durch Einführung von Sauerstoff in die 11-Stellung die erwünschte Trennung der biologischen Wirkungen erreicht werden.

Bis heute wurden von Pappo et al. [21] diverse 17 β -Hydroxy-17 α -alkyl-3-oxa-5 α -androstane hergestellt. Diese zeigten in biologischen Tests hormonale Aktivität, vor

9) Die Literatur wurde in der vorliegenden Arbeit berücksichtigt, soweit sie in den Chemical Abstracts bis und mit Heft 12, Vol 77 (1972) referiert war.

allem als Anabolica und Androgene. Ebenso konnten Zanati und Wolff [58] [59] zeigen, dass diverse 5α -Androstane mit Heteroatomen in Ring A noch signifikante biologische Aktivität aufwiesen. Es wäre daher interessant, im Hinblick auf eine eventuelle biologische Aktivität Pregnanderivate der 5α - und 5β -Reihe herzustellen, die in der wichtigen 3-Stellung Sauerstoff enthalten. Als Methoden könnten dabei die von uns beschriebenen Sequenzen verwendet werden.

B. Experimenteller Teil

1. Allgemeines

Die Schmelzpunkte wurden auf dem Kofler-Block bestimmt und sind korrigiert.

Substanzproben für Mikroanalysen, Drehungen und Spektren wurden mindestens 2 Stunden bei 0,02 Torr und 30° getrocknet. Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Labor des Instituts für organische Chemie (Herr E. Thommen) ausgeführt. IR., UV.- und 60-MHz-NMR.-Spektren wurden im Spektrallabor desselben Instituts (Herr K. Aegerter) aufgenommen, die IR.-Spektren auf einem Perkin-Elmer-Gitterspektrometer, Modell 125, die UV.-Spektren auf einem Beckmann-D.K.2-Spektrometer und die 60-MHz-NMR.-Spektren auf einem Varian-A60-Spektrometer. Die 100-MHz-NMR.-Spektren wurden mit einem Varian-HA-100D-Spektrometer im Spektrallabor des physikalisch-chemischen Instituts (Herr Dr. H. P. Huber) aufgenommen. (In den NMR.-Spektren bedeutet: s = Singulett, d = Dublett, dd = Doppeldublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, J = Spin-Spin-Kopplungskonstante und gem = geminal). Die Messungen der Massenspektren wurden in der Fa. F. Hoffmann-La Roche & Co. A.G. (Herr Dr. W. Vetter) und im Spektrallabor des physikalisch-chemischen Instituts (Herr Dr. Pascual) vorgenommen.

Allen erwähnten Herren sei an dieser Stelle für ihre Hilfsbereitschaft und ihre Bemühungen herzlich gedankt.

Zur Bestimmung der optischen Drehung wurde ein Perkin-Elmer-Polarimeter, Modell 141, benützt.

Zur Säulenchromatographie nach der Durchlaufmethode diente "Kieselgel 0,05 - 0,20 mm" (70 - 350 mesh) der Firma E. Merck, Darmstadt. Für die präparative Schichtchromatographie (PDC.) benutzten wir "Kieselgel PF₂₅₄" (E. Merck)

und für die Dünnschichtchromatographie (DC.) "Kieselgel G nach Stahl" (E. Merck) unter Zusatz von Zinksilikat, sowie Fertigplatten der Fa. E. Merck (Schichtdicke 0,25 mm). Zur Sichtbarmachung von Substanzen auf PDC. wurde UV.-Licht, auf DC. UV.-Licht, Jod oder spezifische Sprühreagenzien verwendet.

2. Synthesen in der 5 α -Cholestanreihe

2.1. 2-Oxa-5 α -cholestan-3-on (30) aus 29

100 mg A-Nor-5 α -cholestan-2-on (29) (Smp. 100 - 102°, hergestellt nach [60]) wurden mit 10 ml ätherischer Monoperphthalsäurelösung (enthaltend 40 mg Persäure per ml) versetzt und zwei Tage bei 22° stengelassen. Das Gemisch wurde mit Äther verdünnt, mit 10-proz. KHCO₃-Lösung frei von Persäure gewaschen, mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Es resultierten 103 mg Rohprodukt, das im DC. (Benzol/Äther 9:1) noch Edukt 29 zeigte.

Das Rohprodukt wurde an 20 g Kieselgel mit Benzol/Äther 9:1 chromatographiert (10 ml Fraktionen). Die Fraktionen Nr. 3 und 4 ergaben 55 mg reines Edukt 29. Die Fraktionen Nr. 6 bis 9 ergaben 45 mg (= 43 % d. Th.) 2-Oxa-5 α -cholestan-3-on (30), das aus Äther/Petroläther in feinen Nadeln vom Smp. 134 - 136° auskristallisierte. $[\alpha]_D^{24} = +20^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,68 in Chloroform).

IR.-Spektrum (KBr): u.a. Banden bei 1738 (C=O); 1201 und 1049 (C-O-C) cm⁻¹.

NMR.-Spektrum (CDCl₃): u.a. Signale bei 4,23 und 3,95 (AB-System, 2H, C(1), J_{gem} = - 11 Hz); 2,5 - 2,0 (m, 2H, C(4)) ppm.

Massenspektrum: Molekel-Ion bei m/e 388.

C₂₆H₄₄O₂ Ber. C 80,35 H 11,41 %
(388) Gef. " 80,08 " 11,23 %

2.2. 3-Oxa-5 α -cholestan-2-on (55) aus 52

a) Eine Lösung von 77 mg 5 α -Cholestan-3-on (52) und 450 mg Kalium-t-butoxid in 100 ml abs. t-Butanol wurde während 3 Tagen bei 70° unter 5 atm O₂ im Autoklaven geschüttelt. Nach Abdampfen der Hälfte des Lösungsmittels wurde das Reaktionsgemisch mit 620 mg NaBH₄ in 10 ml Wasser/Methanol 2:3 versetzt und 20 Sta. bei 22° stehengelassen. Das Gemisch wurde anschliessend mit 100 ml Wasser versetzt, mit konz. Salzsäure angesäuert und mit Chloroform extrahiert. Nach Neutralwaschen, Trocknen und Eindampfen wurde 780 mg Rohprodukt erhalten, das an 90 g Kieselgel mit Benzol/Äther 9:1 chromatographiert wurde (80 ml Fraktionen). Fraktion Nr. 4 ergab 385 mg (= 50 % d. Th.) 3-Oxa-5 α -cholestan-2-on (55), das aus Äther/Petroläther in farblosen Plättchen vom Smp. 135 - 137° kristallisierte. $[\alpha]_D^{24} = + 53^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,1 in Chloroform).

IR.-Spektrum (KBr) u.a. Banden bei 1723 (C=O); 1227 und 1048 (C-O-C) cm⁻¹.

NMR.- Spektrum (CDCl₃): u.a. Signale bei 4,3 - 3,9 (m, 2H, C(4)); 2,64 und 2,07 (AB-System, 2H, C(1), J_{gem} = -17 Hz) ppm.

100-MHz-NMR.-Spektrum (CDCl₃): u.a. Signale bei 4,32 - 3,90 (m, 2H, C(4), J_{gem 4} = -11 Hz, J_{4 β ,5 α} = 11 Hz, J_{4 α ,5 α} = 6 Hz; wird beim Einstrahlen bei $\delta = 1,74$ zu AB-System bei 4,21 und 4,03; 2,63 und 2,06 (AB-System, 2H, C(1), J_{gem 1} = 17 Hz) ppm.

Massenspektrum: Molekel-Ion bei m/e 388.

C₂₆H₄₄O₂ Ber. C 80,35 H 11,41 %
(388) Gef. " 80,38 " 11,52 %

b) Eine Lösung von 160 mg 52 und 100 mg Kalium-t-butoxid in 10 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid wurde in der Hydrierapparatur unter O₂ bei 22° geschüttelt. Nach Aufnahme von 13 ml O₂ (= 1,5 Äquivalent) in 30 Min. kam die Reaktion zum Stillstand. Das Reaktionsgemisch wurde mit

130 mg NaBH_4 in 7 ml Wasser/Methanol 2:3 versetzt, 20 Std. bei 22° stehengelassen, dann mit konz. Salzsäure angesäuert, mit 20 ml Wasser versetzt und mit Äther extrahiert. Nach Neutralwaschen, Trocknen und Eindampfen resultierte 170 mg Rohprodukt, das an 20 g Kieselgel mit Benzol/Äther chromatographiert wurde (20 ml Fraktionen). Fraktionen Nr. 4 bis 6 ergaben 31 mg (= 20 % d. Th.) 55, das in allen Eigenschaften mit dem in Verfahren a) beschriebenen Produkt identisch war.

3. Autoxydation von 5β -Cholestan-3-on (60)

Eine Lösung von 1 g 60 und 0,45 g Kalium-t-butoxid in 100 ml abs. t-Butanol wurde während drei Tagen bei 80° unter 6 atm O_2 im Autoklaven geschüttelt. Nach Abdampfen der Hälfte des Lösungsmittels wurde das Reaktionsgemisch mit 800 mg NaBH_4 in 13 ml H_2O /Methanol 2:3 versetzt und 16 Std. bei 22° stehengelassen. Das Gemisch wurde anschließend mit 100 ml H_2O versetzt, mit konz. Salzsäure angesäuert und mit Chloroform extrahiert. Nach Neutralwaschen, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen resultierte 1 g Rohprodukt, das an 250 g Kieselgel mit Benzol/Äther 9:1 chromatographiert wurde (100 ml Fraktionen). Fraktion Nr. 6 ergab 52 mg eines nicht identifizierten, gelben Oels; Fraktion Nr. 7 ergab 91 mg (= 9 % d. Th.) 3-Oxa-55-cholestan-4-on (63), das aus Äther/Petroläther in feinen, farblosen Nadeln vom Smp. $137 - 139^\circ$ auskristallisierte. $[\alpha]_D^{24} = + 55^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,9$ in Chloroform).

IR.-Spektrum (KBr): u.a. Banden bei 1730 ($\text{C}=\text{O}$); 1109 und 1059 cm^{-1} .

NMR.-Spektrum (CDCl_3): u.a. Signale bei 4,35 - 4,15 (m, 2H, Signalbreite 13 Hz); 2,3 (m, 1H) ppm.

100 MHz-NMR.-Spektrum (CDCl_3): u.a. Signale bei 4,34 - 4,20 (m, 2H); 2,3 (m, 1H); 1,11 (s, 3H, C(19)); 0,67 (s, 3H, C(18)) ppm.

100-MHz-NMR.- Spektrum (Benzol- d_6): u.a. Signale bei 4,0 - 3,65 (m, 2H, C(3)); nach Berechnung AB-Teil eines ABXY-Systems, zentriert bei 3,93 und 3,78, $J_{\text{gem } 2} = -11,5$ Hz, $J_{\text{AX}} = 7$ Hz, $J_{\text{AY}} = 4,5$ Hz, $J_{\text{BX}} = 4,5$ Hz, $J_{\text{BY}} = 7$ Hz); 2,4 (m, 1H, C(5)); 1,10 (s, 3H, C(19)); 0,72 (s, 3H, C(18)) ppm.

Massenspektrum: Molekel-Ion bei m/e 388.

$C_{26}H_{44}O_2$	Ber. C 80,35	H 11,41 %
(388)	Gef. " 79,90	" 11,51 %

Fraktionen Nr. 8 und 9 ergaben 214 mg (= 21 % d. Th.) 4-Oxa-5 α -cholestan-3-on (64), das aus Äthanol in Prismen vom Smp. 115 - 117° kristallisierte (Lit. [23]: Smp. 116 - 117°).

$[\alpha]_D^{24} = + 75^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,56 in Chloroform).

IR.-Spektrum (KBr): u.a. Banden bei 1743 (C=O); 1081 und 1047 cm^{-1} .

NMR.-Spektrum (CDCl_3): u.a. Signale bei 3,94 (dd, 1H, C(5), $J_{5\alpha,6\alpha} = 5$ Hz, $J_{5\alpha,6\beta} = 11$ Hz); 2,70 - 2,48 (m, 2H, C(2)) ppm.

Massenspektrum: Molekel-Ion bei m/e 388.

$C_{26}H_{44}O_2$	Ber. C 80,35	H 11,41 %
(388)	Gef. " 80,36	" 11,42 %

4. Versuch zur Synthese von 5 β -Cholest-3-en-2-on

4.1. 2 α -Hydroxy-4-cholesten-3-on (69) aus 68

Eine Lösung von 3,1 g 4 β ,5-Epoxy-5 β -cholestan-3-on (68) vom Smp. 116 - 117°, hergestellt nach [61], in 130 ml Aceton wurde mit 1,6 ml konz. H_2SO_4 in 5 ml H_2O versetzt und 72 Std. bei 22° stengelassen. Die Lösung wurde auf 400 ml Eiswasser gegossen, der entstandene Niederschlag abgenutscht und mit 40 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung sowie mit H_2O gewaschen. Das getrocknete Rohprodukt (2,95 g, Smp. 108 - 138°) zeigte im DC. (Benzol/Äther 97:3) noch Edukt 68.

5,90 g Rohprodukt wurden an 500 g Kieselgel, das mit 50 ml H₂O desaktiviert wurde, mit Benzol/Äther chromatografiert (750 ml Fraktionen). Die Fraktionen Nr. 3 und 4 (Benzol) ergaben 2,68 g reines 68. Die Fraktionen Nr. 13 bis 17 (Benzol/Äther 98:2) ergaben 2,98 g (= 48 % d. Th.) 2α-Hydroxy-4-cholesten-3-on (69), das aus Methanol in feinen, farblosen Nadeln vom Smp. 145 - 146,5° auskristallisierte.

$[\alpha]_D^{24} = + 75^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,96 in Chloroform). (Lit [39]):
 $[\alpha]_D^{14} = + 82^\circ$ (c = 0,98 in Chloroform).

UV.-Spektrum (Äthanol): $\lambda_{\max} = 241 \text{ nm}$ (log ε = 4,12).

IR.-Spektrum (KBr): u.a. Banden bei 3440 (OH); 1675 (C=O) und 1610 (C=C) cm⁻¹.

NMR.-Spektrum (CDCl₃): u.a. Signale bei 5,79 (s, breit, 1H, C(4), J = 2 Hz); 4,25 (dd, 1H, C(2), J_{1β,2β} = 6 Hz, J_{1α,2β} = 13,5 Hz); 3,58 (m, 1H, OH, tauscht mit D₂O aus) ppm.

C₂₇H₄₄O₂ Ber. C 80,94 H 11,07 %
 (400) Gef. " 80,74 " 11,13 %

4.2. 2α-Hydroxy-4-cholesten-3-on-äthylenthioetal (70) aus 69

Zu einer Lösung von 1 g 69 in 30 ml Eisessig wurden 2,5 ml Äthylendithiol und 2,5 ml Bortrifluorätherat gegeben. Nach Stehen während 10 Min. bei 22° begann das Produkt in feinen weissen Nadeln aus der Reaktionslösung auszukristallisieren; die Reaktion war nach 20 Min. beendet, das Produkt wurde abgenutscht, mit Eisessig gewaschen und getrocknet. Es resultierten 903 mg 70 in feinen Nadeln, die aus Aceton umkristallisiert 770 mg (= 65 % d. Th.) farblose Prismen vom Smp. 164 - 166° ergaben. $[\alpha]_D^{24} = + 124^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,05 in Chloroform). (Lit. Fieser & Romero [44] geben $[\alpha]_D = + 30^\circ$ an, Tomoeda und Koga [39] geben $[\alpha]_D^{24} = + 116^\circ$ (c = 1,04 in Chloroform) an).

IR.-Spektrum (KBr): u.a. Banden bei 3500 (OH); 1645 (C=C) cm⁻¹.

NMR.-Spektrum (CDCl₃): u.a. Signale bei 5,48 (s, breit, 1H, C(4)); 4,2 - 3,7 (m, 1H, C(2); nach D₂O-Zugabe dd, J_{1β,2β} =

6,5 Hz, $J_{1\alpha,2\beta} = 12$ Hz); 3,35 (t, 4H, $J = 1,5$ Hz, S-CH₂CH₂-S);
~2,0 (m, 1H, OH, tauscht mit D₂O aus) ppm.

C₂₉H₄₈OS₂ Ber. C 73,07 H 10,15 %
(476) Gef. " 72,89 " 10,17 %

4.3. 2 α -Hydroxy-4-cholesten (71) aus 70

Eine Lösung von 1,1 g 70 in 300 ml Methanol wurde mit 12,5 g Raney-Nickel während 3 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Abfiltrieren vom Katalysator und Eindampfen am Vakuum resultierten 690 mg Rohprodukt, das in Aceton umkristallisiert 540 mg (= 61 % d. Th.) 2 α -Hydroxy-4-cholesten (71) vom Smp. 134 - 136° ergab. Umkristallisieren einer Probe 71 in Methanol ergab feine farblose Nadeln vom Smp. 138 - 139°. $[\alpha]_D^{24} = + 71^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,92 in Chloroform).

IR.-Spektrum (KBr): u.a. Banden bei 3275 (OH); 1630 (C=C; schwach) cm⁻¹.

NMR.-Spektrum (CDCl₃): u.a. Signale bei 5,22 (m, 1H, C(4)); ~3,9 (m, 1H, C(2)); 1,58 (s, ~1H, OH, tauscht mit D₂O aus) ppm.

C₂₇H₄₆O Ber. C 83,87 H 11,99 %
(386) Gef. " 83,69 " 11,94 %

4.4. 4-Cholesten-2-on (72) aus 71

Eine Lösung von 380 mg 71 in 125 ml Aceton wurde bei 24° mit 0,5 ml Jones-Reagens (2,67 g CrO₃, 2,3 ml konz. H₂SO₄, H₂O bis 10 ml) versetzt und eine Stunde gerührt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum bei 24° wurde das Gemisch in H₂O aufgenommen und mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde mit 10-proz. H₂SO₄, 10-proz. KHCO₃-Lösung und H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Es resultierten 370 mg Rohprodukt, das durch PDC (Benzol-Äther 10:1) getrennt wurde. Die oberste Zone ergab 245 mg (= 65 % d. Th.) 4-Cholesten-2-on (72), das aus Aceton in farblosen Prismen vom Smp. 107 - 108,5° kristallisierte. $[\alpha]_D^{24} = + 137^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,89 in Chloroform).

IR.-Spektrum (KBr): u.a. Banden bei 1715 (C=O) cm^{-1} .

NMR.-Spektrum (CDCl_3): u.a. Signale bei 5,30 (m, 1H, C(4)); 3,0 - 2,0 (m, $\sim$ 4H, C(1) und C(3)) ppm.

Massenspektrum: Molekel-Ion bei m/e 384.

$\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}$ Ber. C 84,31 H 11,53 %
(384) Gef. " 84,40 " 11,57 %

4.5. Isomerisierung von 4-Cholesten-2-on (72)

Eine Lösung von 125 mg 72 in 25 ml Methanol wurde im Wasserbad von 60° mit 2 Tropfen 20-proz. KOH versetzt und 30 Min. bei 60° gehalten. Die Lösung wurde mit Eisessig neutralisiert, eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen; der Ätherextrakt wurde mit H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Es resultierten 120 mg Rohprodukt, das an 20 g Kieselgel mit Benzol chromatographiert wurde (30 ml Fraktionen). Fraktionen Nr. 4 und 5 ergaben 15 mg Edukt 72. Fraktionen Nr. 7 bis 10 ergaben 71 mg (= 57 % d. Th.) im DC. (Benzol/Äther 10:1) einheitliches Produkt.

NMR.-Spektrum (CDCl_3): u.a. Signale bei 6,67 und 6,12 (2 x d, 2H, C(3) und C(4), $J_{3,4} = 9,5$ Hz); zwischen 7,0 und 6,0 (m, < 1H, Verunreinigung, ev. Isomeres); 3,0 bis 2,0 (m, 2H, C(1)) ppm.

Umkristallisieren aus Aceton/Methanol ergab Nadeln vom Smp. 75 - 88°; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = + 23^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,83 in Chloroform). Nochmaliges Umkristallisieren aus Aceton/Methanol ergab 5,4 mg Nadeln vom Smp. 112 - 113°: $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = + 86^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,51 in Chloroform). (Lit. [41] für 5 α -Cholest-3-en-2-on (73): Smp. 112 - 113°; $[\alpha]_{\text{D}} = + 109^\circ$ (c = 1,35 in Chloroform).

IR.-Spektrum (KBr): u.a. Bande bei 1675 (C=O) cm^{-1} .

Massenspektrum: Molekel-Ion bei m/e 384

$\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}$ Ber. C 84,31 H 11,53 %
(384) Gef. " 83,80 " 11,39 %

5. Synthese von 5 β -Cholestan-2,3-dion (78)

5.1. 2 β -Acetoxy-5 β -cholestan-3-on (76) aus 75

Eine Lösung von 7,6 g 4 β -Brom-5 β -cholestan-3-on (75) und 53 g Kaliumacetat in 265 ml Eisessig wurden unter N₂ während 6 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Abdampfen des Eisessigs am Vakuum wurde der Rückstand in 250 ml H₂O aufgenommen und dreimal mit Äther extrahiert. Die Ätherextrakte wurden mit 10-proz. KHCO₃-Lösung und mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Es resultierten 7,5 g braunes Harz, das an 500 g Kieselgel mit Benzol/Äther chromatographiert wurde (500 ml Fraktionen). Die Fraktionen Nr. 3 und 4 (Benzol) ergaben 150 mg Edukt 75.

Die Fraktionen Nr. 5 bis 10 (Benzol/Äther 100:1) ergaben 5,1 g (= 70 % d. Th.) 2 β -Acetoxy-5 β -cholestan-3-on (76), das aus Äthanol in feinen farblosen Nadeln vom Smp. 148 - 150° auskristallisierte.

$[\alpha]_D^{24} = 0^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,95 in CHCl₃); $+ 8^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,95 in Dioxan).

IR.-Spektrum (KBr): u.a. Banden bei 1749 und 1730 (C=O); 1220 (C-O-C) cm⁻¹.

NMR.-Spektrum (CDCl₃): u.a. Signale bei 5,24 (dd, 1H, C(2), J_{1 α ,2 α} = 6 Hz, J_{1 β ,2 α} = 13,5 Hz); 2,9 - 2,1 (m, 2H, C(4)); 2,13 (s, 3H, Acetyl) ppm.

C₂₉H₄₈O₃ Ber. C 78,32 H 10,88 %
(444) Gef. " 78,31 " 10,79 %

Die Fraktionen Nr. 11 und 12 (Benzol/Äther 100:1) ergaben 330 mg 2 α -Acetoxy-5 β -cholestan-3-on (79), das aus Äthanol in feinen farblosen Nadeln vom Smp. 136 - 137° kristallisierte.

$[\alpha]_D^{24} = + 1,4^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,78 in Chloroform).

IR.-Spektrum (KBr): u.a. Banden bei 1747 und 1735 (C=O); 1242 (C-O-C) cm⁻¹.

NMR.-Spektrum (CDCl_3): u.a. Signale bei 5,32 (t, 1H, C(2), $J_{1\alpha,2\beta} = J_{1\beta,2\beta} = 8,5$ Hz); 2,9 - 2,0 (m, $\sim 2\text{H}$, C(4)); 2,11 (s, 3H, Acetyl) ppm.

$\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_3$ Ber. C 78,32 H 10,68 %
(444) Gef. " 78,23 " 10,79 %

5.2. 2 β -Hydroxy-5 β -cholestan-3-on (77) aus 76

Eine Lösung von 5,2 g 76 in 50 ml Äther und 500 ml Äthanol wurde mit 35 ml 1N KOH versetzt und unter Stickstoff 30 Min. bei 22° gerührt. Nach Neutralisieren mit Eisessig wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit 10-proz. KHCO_3 -Lösung und H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Es resultierten 4,3 g Rohprodukt, das an 400 g Kieselgel chromatographiert wurde mit Benzol/Äther als Eluens (600 ml Fraktionen). Fraktionen Nr. 4 bis 7 (Benzol/Äther 100:3) ergaben 1,2 g 5 β -Cholestan-2,3-dion (78). Fraktionen Nr. 8 bis 14 (Benzol/Äther 100:6) ergaben 2,3 g (= 49 % d. Th.) 2 β -Hydroxy-5 β -cholestan-3-on (77), das bis jetzt nicht kristallisiert werden konnte. Die folgenden Daten wurden an amorphen, DC.-reinem (Benzol/Äther 12:1) Material ermittelt:

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = + 36^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,25$ in Chloroform).

IR.-Spektrum (KBr): u.a. Banden bei 3420 (OH); 1729 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

NMR.-Spektrum (CDCl_3): u.a. Signale bei 4,22 (dd, 1H, C(2), $J_{1\alpha,2\alpha} = 6,5$ Hz, $J_{1\beta,2\alpha} = 13,5$ Hz); 3,34 (m, 1H, OH, tauscht mit D_2O aus); 2,9 - 2,0 (m, $\sim 2\text{H}$, C(4)) ppm.

Massenspektrum: Molekel-Ion bei m/e 402.

$\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_2$ Ber. C 80,54 H 11,52 %
(402) Gef. " 80,58 " 11,47 %

5.3. 5 β -Cholestan-2,3-dion (78) aus 77

Eine Lösung von 2,2 g 77 in 80 ml Eisessig wurde bei 100° mit 1,1 g Bi_2O_3 versetzt und 30 Min. gerührt. Nach

Zugabe einer zweiten Portion von 1,1 g Bi_2O_3 wurde das Gemisch weitere 30 Min. gerührt, dann eine dritte Portion von 1,1 g Bi_2O_3 zugegeben und 1 Std. weitergerührt. Nach Abdestillieren des Eisessigs im Vakuum wurde das Gemisch in Benzol aufgenommen, die unlöslichen Bi-Salze abfiltriert, der Benzolextrakt mit 10-proz. KHCO_3 -Lösung und H_2O gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Es resultierten 1,8 g Rohprodukt, das an 120 g Kieselgel mit Benzol chromatographiert wurde (300 ml Fraktionen). Fraktionen Nr. 3 bis 6 ergaben 984 mg (= 45 % d. Th.) 5 β -Cholest-2,3-dion (78). Umkristallisieren aus "Äther/Methanol lieferte 78 als feine farblose Nadeln vom Smp. 134 - 136°. $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = + 32^\circ + 2^\circ$ (c = 1,0 in Chloroform).

UV.-Spektrum: λ_{max} ("Äthanol) = 270 nm (log ϵ = 3,87).

λ_{max} ("Äthanol/NaOH) = 315 nm (log ϵ = 3,74).

IR.-Spektrum (KBr): u.a. Banden bei 3420 (OH); 1672 (C=O) cm^{-1} .

NMR.-Spektrum (CDCl_3): u.a. Signale bei 6,09 (s, $1/2\text{H}^{10}$) C(1) von Form B); 5,95 (s, $1/2\text{H}^{10}$) OH, tauscht mit D_2O aus); 5,89 (s, $1/2\text{H}^{10}$), OH, tauscht mit D_2O aus); 5,75 (d, $1/2\text{H}^{10}$), C(4) von Form A, $J_{4,5\beta} = 3 \text{ Hz}$; 3,0 - 2,0 (m, $\sim 2\text{H}$, C(1) von Form A resp. C(4) von Form B) ppm.

Massenspektrum: Molekel-Ion bei m/e 400.

$\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_2$ Ber. C 80,94 H 11,07 %

(400) Gef. " 79,47 " 11,01 %

-
- 10) bezogen auf das Gesamtintegral der beiden Signale für die C(18)-Methylgruppen gleich drei Protonen.

6. 2-Oxa-5 β -cholestan-3-on (80) und 3-Oxa-5 β -cholestan-2-on (81) aus 78

6.1. Autoxydation von 78

6.1.1. Bei 27°

Eine Lösung von 15 mg 78 und 33 mg Kalium-t-butoxid in 0,5 ml abs. t-Butanol wurde während vier Tagen bei 27° unter Sauerstoff, der über einen Trockenturm mit Molekularsieb zugeleitet wurde, gerührt. Die Lösung wurde anschliessend mit 15 mg NaBH₄ in 1 ml Methanol versetzt und weitere 24 Std. gerührt. Nach Ansäuern mit wässriger HCl wurde das Reaktionsgemisch mit Äther extrahiert, die Ätherextrakte mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Es resultierten 14 mg Rohprodukt, das im DC (Benzol/Äther 100:8) neben einer Lactonfraktion (R_f = 0,24; als Referenz dienten 30 und 55 sowie eine Probe des Lactons 51 von Heckendorn) weitere Flecken mit R_f-Werten von 0,73; 0,46; 0,36; 0,21 etwa gleicher Intensität wie der Lactonfleck sowie einen sehr intensiven Startfleck zeigte.

6.1.2. Bei 72°

Eine Lösung von 15 mg 78 wurde analog Versuch 6.1.1. bei 72° ($\pm$ 2°) während vier Tagen unter Sauerstoff gehalten. Nach analoger Aufarbeitung resultierten 14,5 mg Rohprodukt, das im DC. dasselbe Bild wie in 6.1.1. beschrieben ergab.

6.2. Ozonolyse von 78

Durch eine Lösung von 490 mg 78 in 10 ml Methylenchlorid und 50 ml Methanol wurde bei -70° während 15 Min. ein Strom von ozonhaltigem Sauerstoff bis zur konstant bleibenden Blaufärbung geleitet. Das überschüssige Ozon wurde anschliessend mit N₂ vertrieben, die noch kalte Lösung mit 2 ml 1N NaOH, 50 ml H₂O und portionenweise mit insgesamt

500 mg NaBH_4 versetzt und über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit HCl sauer gestellt und mit Äther extrahiert; die Ätherextrakte wurden dreimal mit 10-proz. KHCO_3 -Lösung und mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Es resultierten 342 mg Rohprodukt, das an 45 g Kieselgel mit Benzol/Äther chromatographiert wurde (30 ml Fraktionen). Fraktionen Nr. 4 und 5 (Benzol/Äther 20:1) ergaben 17 mg gelbes Öl, das verworfen wurde.

Fraktionen Nr. 7 bis 9 (Benzol/Äther 10:1) ergaben 159 mg (= 33 % d. Th.) DC.-reines (Benzol/Äther 100:8) Produkt, das durch fraktionierte Kristallisation getrennt wurde.

Mehrmaliges Umkristallisieren aus Methanol ergab 2-Oxa-5 β -cholestan-3-on (80) in langen farblosen Nadeln vom Smp. 124 - 126° (Hara [22] fand Smp. 125° - 128°).

$[\alpha]_D^{24} = + 62^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,83$ in Chloroform).

IR.-Spektrum (KBr): u.a. Banden bei 1727 ($\text{C}=\text{O}$); 1228 und 1058 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$) cm^{-1} .

100-MHz-NMR.-Spektrum (CDCl_3): u.a. Signale bei 4,18 und 3,72 (AB-System, 2H, C(1), $J_{\text{gem}} = - 11 \frac{1}{2}$ Hz); 2,71 - 2,0 (m, 2H, C(4)) ppm.

Massenspektrum: Molekel-Ion bei m/e 388.

$\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{O}_2$ Ber. C 80,35 H 11,41 %
(388) Gef. " 80,20 " 11,34 %

Aus den angereicherten Mutterlaugen konnte durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Methanol/Wasser 3-Oxa-5 β -cholestan-2-on (81) in Plättchen vom Smp. 83 - 90° gewonnen werden. $[\alpha]_D^{24} = + 28^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,92$ in Chloroform).

IR.-Spektrum (KBr): u.a. Banden bei 1737 ($\text{C}=\text{O}$); 1237 und 1065 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$) cm^{-1} .

100-MHz-NMR.-Spektrum (CDCl_3): u.a. Signale bei 4,44 und 4,21 (ABX-System, 2H, C(4), $J_{\text{gem}} = - 11 \frac{1}{2}$ Hz, $J_{4\alpha,5\beta} = 11$ Hz, $J_{4\beta,5\beta} = 6$ Hz); 2,64 und 2,18 (AB-System, 2H, C(1), $J_{\text{gem}} = - 17$ Hz) ppm.

Massenspektrum: Molekel-Ion bei m/e 388.

$C_{26}H_{44}O_2$	Ber. C	80,35	H	11,41	%
(388)	Gef. "	80,09	"	11,44	%

C. Zusammenfassung

Steroide mit Heteroatomen im Grundgerüst sind wertvolle Hilfsmittel für die Aufklärung der Wirkungsmechanismen von Hormonen. Die Einführung von Sauerstoff oder Stickstoff in das Grundgerüst ändert die Geometrie des Moleküls wenig, umso stärker aber die chemische Reaktivität. Es hat sich gezeigt, dass der Ersatz eines Kohlenstoffatoms, das eine Sauerstofffunktion trägt, z. B. von C(11), durch Sauerstoff oder die Einführung von Sauerstoff in die Nachbarstellung eines derartigen Kohlenstoffatoms, z. B. neben die 3-Ketogruppe, bemerkenswerte biologische Funktionen hat. Einzelne Effekte des so erhaltenen Analogons eines natürlichen Hormons werden gegenüber dem natürlichen Vertreter verstärkt, andere abgeschwächt oder unterdrückt.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand in der Ausarbeitung von Synthesemethoden zur Einführung von Sauerstoff anstelle des wichtigen Kohlenstoffatoms Nr. 3. Als Modellsubstanzen wählten wir Vertreter der 5 α - und 5 β -Cholestanreihe, die ausser in Ring A keine weiteren funktionellen Gruppen tragen.

Die Baeyer-Villiger-Oxydation von A-Nor-5 α -cholestan-2-on (29) verlief selektiv und ergab als einziges Produkt 2-Oxa-5 α -cholestan-3-on (30). Die Einführung von Sauerstoff in die 3-Stellung gelang in der 5 α -Reihe durch Autoxydation von 5 α -Cholestan-3-on (52) in Gegenwart von Base. Reduktion des Oxydationsprodukts lieferte 3-Oxa-5 α -cholestan-2-on (55). Die Struktur der Isomeren 30 und 55 wurde mit Hilfe der NMR.-Spektroskopie ermittelt.

Analoge Autoxydation in der 5 β -Reihe ergab ein Gemisch von 4-Oxa-5 α -cholestan-3-on (64) und wenig 3-Oxa-

-5 β -cholestan-4-on (63). Die Stellung des Sauerstoffs in 63 liess sich aus dem NMR.-Spektrum ableiten, das mit einem berechneten Spektrum für ein 3-Oxa-4-oxolacton übereinstimmte. Die Stereochemie von 63 an C(5) konnte nicht bestimmt werden.

Ausgehend von 4-Cholesten-3-on (67) wurde über fünf Stufen das bisher unbekannte 4-Cholesten-2-on (72) hergestellt. Isomerisierung von 72 mit Base lieferte ein Gemisch der 5 α - und 5 β -Cholest-3-en-2-one 73 und 74. Aus dem Gemisch konnten lediglich kleine Mengen des bekannten Isomeren 73 in reiner Form abgetrennt werden.

Acetolyse von 4 β -Brom-5 β -cholestan-3-on (75) ergab in guter Ausbeute 2 β -Acetoxy-5 β -cholestan-3-on (76) sowie in kleinen Mengen das 2 α -Isomere 79. Nachfolgende Hydrolyse von 76 und Oxydation mit Bi₂O₃ lieferte das bisher unbekannte 5 β -Cholestan-2,3-dion (78), das nach dem IR.- und UV.-Spektrum in Lösung vollständig enolisiert ist, wobei nach dem NMR.-Spektrum ein Gemisch der zwei tautomeren Formen vorliegt. Autoxydation von 78 ergab ein komplexes Gemisch, das nicht weiter untersucht wurde. Ozonolyse von 78 lieferte nach anschliessender Reduktion ein Gemisch von 2-Oxa-5 β -cholestan-3-on (80) und 3-Oxa-5 β -cholestan-2-on (81), das sich chromatographisch nicht, jedoch durch fraktionierte Kristallisation trennen liess.

Von sechzehn Verbindungen wurden die Signale der C(18)- und C(19)-Methylgruppen im NMR.-Spektrum ausgewertet.

Aufgrund der Massenspektren von sechs untersuchten Lactonen konnten wir die von Budzikiewicz beobachteten Unterschiede zwischen der 5 α - und der 5 β -Reihe bestätigen. Nach diesen Untersuchungen dürfte 63 die 5 β -Konfiguration besitzen.

D. Literaturverzeichnis

- [1] IUPAC-Commission, Steroids, 13, 277 (1969).
- [2] P. D. Klimstra, Intra-Sci. Chem. Rep. 1969, 3, 83.
- [3] R. Pappo & C. J. Jung, Tetrahedron Letters, 1962, 365.
- [4] P. W. Brian, P. J. Curtis, H. G. Hemming & G. L. F. Norris, Trans. Brit. Mycol. Soc., 40, 366 (1957).
- [5] J. MacMillan, A. E. Vanstone & S. K. Yeboah, Chem. Commun. 1968, 613.
J. Macmillan, T. J. Simpson & S. K. Yeboah, Chem. Commun. 1972, 1063.
- [6] C. Schöpf, Experientia, 17, 285 (1961).
- [7] L. Tökes, "Steroid Reactions", Ed. C. Djerassi, Holden-Day Inc., San Francisco (1963), S. 457.
- [8] R. Hanna & G. Ouirsson, Bull. Soc. chim. France, 1961,
1945.
- [9] G. R. Pettit & T. R. Kasturi, J. org. Chemistry, 26,
4557 (1961).
- [10] G. R. Pettit, J. C. Knight & W. J. Evers, Can. J. Chem.,
44, 807 (1966).
- [11] G. R. Pettit & T. R. Kasturi, J. org. Chemistry, 26, 986
(1961).
- [12] G. R. Pettit & W. J. Evers, Can. J. Chem., 44, 1097
(1966).
- [13] A. Salomon, Z. physiol. Chem., 272, 61 (1941).
- [14] W. G. Young, A. C. McKinnis, I. D. Webb & J. D. Roberts, J. Amer. chem. Soc. 68, 293 (1946).
- [15] L. N. Nysted & R. Pappo, U.S. Patent 3.109.016 (1963).
- [16] N. W. Atwater & J. W. Ralls, J. Amer. chem. Soc. 82,
2011 (1960).
- [17] R. Pappo, U.S. Patent 3.101.349/350 (1963);
U.S. Patent 3.115.684 (1964)
U.S. Patent 3.128.283 (1964).
- [18] R. Hirschmann, N. G. Steinberg & R. Walker, J. Amer. chem. Soc., 84, 1270 (1962).

- [19] E. J. Bailey, D. H. R. Barton, J. Elks & J. F. Templeton, J. chem. Soc., 1962, 1578.
- [20] R. Hanna & G. Ourisson, Bull. Soc. chim. France, 1967, 3742.
- [21] R. Pappo, S. und M. Scaros & A. Heights, U.S. Patent 3.282.962 (1966); U.S. Patent 3.359.282 (1967).
- [22] S. Hara, Chem. Pharm. Bull 12, 1531 (1964).
- [23] J. T. Edward & P. F. Morand, Can. J. Chem., 38, 1325 (1960).
- [24] S. D. Levine, Tetrahedron Letters 1965, 2233.
- [25] L. Nedelec & V. Torelli, Fr. Patent 1.584.716 (1970), vgl. Chem. Abstr., 75, 6180 d (1971).
- [26] G. Sauer, U. Eder & G.-A. Hoyer, Chem. Ber., 105, 2358 (1972).
- [27] J. E. Bolliger & J. L. Courtney, Austr. J. Chem., 17, 440 (1964).
- [28] R. Heckendorn & Ch. Tamm, Helv. 50, 1499 (1967); vgl. auch R. Heckendorn, Dissertation Basel, 1966.
- [29] D. N. Kirk & M. P. Hartshorn, Steroid Reaction Mechanisms, Elsevier, Amsterdam/London/New York, 1968, Seite 345.
- [30] S. Hara, N. Matsumoto & M. Takeuchi, Chem. & Ind., 1962, 2086.
- [31] E. T. Stiller & D. Rosenheim, J. chem. Soc., 1938, 353.
- [32] A. J. Liston, J. org. Chemistry, 31, 2105 (1966).
- [33] R. B. Turner, W. R. Meador & R. E. Winkler, J. Amer. chem. Soc., 79, 4122 (1957).
- [34] M. Tomoeda & T. Koga, Tetrahedron Letters, 1965, 3231.
- [35] Y. Satoh, A. Horiuchi, T. Matsukura & A. Hagitani, Bull. chem. Soc. Jap., 41, 3032 (1968).
- [36] M. Tomoeda, M. Ishizaki, H. Kobayashi, S. Kanamoto, T. Koga, M. Inuzuka & T. Furuta, Tetrahedron 21, 733 (1965).
- [37] B. Camerino, B. Patelli & A. Vercellone, J. Amer. chem. Soc. 78, 3540 (1956).

- [38] M. Tomoeda, M. Ishizaki, H. Kobayashi, S. Kanamoto, T. Koga, M. Inuzuka & T. Furuta, Chem. Pharm. Bull., 12, 383 (1964).
- [39] T. Koga & M. Tomoeda, Tetrahedron, 26, 1043 (1970).
- [40] C. Djerassi, R. Engle & A. Bowers, J. org. Chemistry, 21, 1547 (1956).
- [41] T. Nakano, M. Hasegawa & C. Djerassi, Chem. Pharm. Bull., 11, 465 (1963).
- [42] Y. Satoh, M. Mukoh, Y. Ogaki, T. Takahashi, T. Kimura, H. Aoki & A. Hagitani, Bull. chem. Soc. Jap., 39, 855 (1966).
- [43] T. Takahashi, Y. Satoh & A. Hagitani, Nippon Kagaku Zasshi, 89, 974 (1968); Chem. Abstr., 70, 78'247a (1969).
- [44] L. F. Fieser & M. A. Romero, J. Amer. chem. Soc., 75, 4716 (1953).
- [45] Y. Satoh & T. Takahashi, Chem. Commun., 1970, 1714.
- [46] Y. Satoh, T. Kimura, T. Takahashi, Y. Tajama & A. Hagitani, Nippon Kagaku Zasshi, 90, 500 (1969); Chem. Abstr., 71, 50'332w (1969).
- [47] R. B. Warneboldt & L. Weiler, Tetrahedron Letters, 1971, 3413.
- [48] W. Rigby, J. chem. Soc., 1951, 793.
- [49] G. R. Chaudry, T. G. Halsall & E. R. H. Jones, J. chem. Soc., 1961, 2725.
- [50] J. B. Bredenberg, Acta chem. Scand., 14, 214 (1960).
- [51] R. F. Zürcher, Helv., 44, 1380 (1961).
- [52] R. F. Zürcher, Helv., 46, 2055 (1963).
- [53] H. Budzikiewicz, J. Buchler & G. Quinkert, Mh. Chem. 98, 1115 (1967).
- [54] H. Budzikiewicz & C. Djerassi, J. Amer. chem. Soc., 84, 1430 (1962).

- [55] R. Pappo & R. J. Chorvat, Tetrahedron Letters, 1972,
3237.
- [56] R. J. Chorvat, R. Pappo & M. Scaros, U.S. Patent
3.644.342 (1972).
- [57] Ch. R. Engel, R. C. Rastogi & M. N. Roy Chowdhury,
Steroids, 19, 1 (1972).
- [58] G. Zanati & M. Wolff, J. Med. Chem., 14, 958 (1971).
- [59] G. Zanati & M. Wolff, J. Med. Chem., 14, 961 (1971).
- [60] A. Windaus & O. Dalmer, Ber. deutsch.chem. Ges., 52,
162 (1919).
- [61] P. A. Plattner, H. Heusser & A. B. Kulkarni, Helv, 31,
1822 (1948).

E. Curriculum vitae

=====

Am 25. April 1945 wurde ich, Rudolf Beat Sandmeier, als Sohn des Emil Sandmeier, Kaufmann von Basel, und seiner Frau Margrit geb. Bolli in Basel geboren. Nach Absolvieren der Primarschule in Münchenstein trat ich in das Realgymnasium Basel ein, wo ich im März 1964 die Maturität Typus B bestand.

Anschliessend begann ich das Chemiestudium an der Universität Basel im Sommersemester 1964. Im Herbst 1965 legte ich das 1. Vordiplom (Org. Chemie, Anorg. Chemie, Mathematik), im Frühjahr 1967 das 2. Vordiplom (Physik, Zoologie) ab. Im Mai 1968 erwarb ich das Diplom in Chemie und begann im September 1968, nach einem zweimonatigen Volontariat in der organisch-synthetischen Abteilung der Sandoz A.G., die vorliegende Arbeit unter der Leitung von Herrn Professor Tamm.

Im Sommer 1970 verheiratete ich mich mit Susann Guggenbühl, Mittelschullehrerin.

Während meines Grundstudiums gewährte mir die Erziehungsdirektion des Kantons Baselland ein Stipendium, und während eineinhalb Jahren erhielt ich von der Schweizerischen Gesellschaft für Chemische Industrie ein Doktorandenstipendium. Bei den Stellen sei hier für ihre finanzielle Unterstützung herzlich gedankt.

Seit April 1970 bin ich als Unterrichtsassistent für das Grundpraktikum für Chemiker am Institut für Organische Chemie der Universität Basel tätig.

Folgenden Herren Professoren und Dozenten verdanke ich meine Ausbildung:

H. Balli, E. Baumgartner, M. Brenner, P. Buchner, P. Diehl,
H. Erlenmeyert, A. Ernst, S. Fallab, C. Grob, P. Hemmerich,
E. Hornung, P. Hubert, E. Lang, A. Marxer, E. Miescher,
R. Müller†, H. Nüesch, A. Portmann, T. Reichstein, K. Schefold,
R. Schenkel, P. Schiess, H. Seiler, M. Staehelin, W. Stingelin,
Ch. Tamm, M. Thürkauf, R. Wizinger, B. Wyss, R. Zürcher.

